PRÉPARATION

DES

MÉDICAMENTS ORGANIQUES

A LA MÊME LIBRAIRIE

PRÉPARATION

DES

MÉDICAMENTS ORGANIQUES

PAR

ERNEST FOURNEAU

CHEF DE SERVICE A L'INSTITUT PASTEUR,
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE,
ANCIEN DIRECTEUR DES LABORATOIRES POULENC

Préface du Dr ROUX

Directeur de l'Institut Pasteur,
Membre de l'Institut.

PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

19, RUE HAUTEFEUILLE

—

1921

674

PRÉFACE

Pour juger comme il convient l'ouvrage que j'ai l'honneur de présenter, il est utile de connaître les conditions dans lesquelles il a été composé :

En 1917, à la demande de la Junta para ampliacone de Estudios, *M. Fourneau a été amené à instituer à Madrid un enseignement théorique et pratique sur la synthèse des principaux médicaments organiques. C'est l'ensemble des leçons faites par lui et des travaux pratiques qu'il a organisés dans le Laboratoire de M. le Professeur Carracido, avec la précieuse collaboration du Professeur Madinaveitia, qui fait l'objet du présent ouvrage.*

Le temps dont a disposé M. Fourneau pour ces travaux pratiques ayant été assez court (trois mois), il ne faut pas chercher dans ce volume un exposé complet de nos connaissances sur les propriétés et les emplois des produits pharmaceutiques ni toutes les méthodes qui permettent de les obtenir. Plusieurs des grands groupes de médicaments : anthelminthiques, purgatifs, etc..., n'y sont même pas mentionnés. Il n'y faut pas non plus chercher le souci d'y satisfaire les désirs d'une clientèle déterminée, car il ne répond pas à un enseignement officiel quelconque. Toutefois, c'est un livre instructif à cause des idées de travail qui y sont contenues.

Quelques leçons sont en outre des mises au point très complètes de certaines questions, par exemple celles qui ont trait aux arsenicaux, aux phosphatides, à l'adrénaline.

Mais c'est surtout un programme. Les recherches de chimie thérapeutique sont en effet peu en honneur dans notre pays. La plupart des médicaments nouveaux nous viennent de l'étranger. Cela tient en partie à ce que nous avons très peu de chimistes spécialisés dans la synthèse des médicaments et qu'aucun enseignement de cet ordre n'est donné dans les Écoles techniques et dans les Facultés. M. Four-

neau, on le sait, est un apôtre convaincu de la nécessité qu'il y a pour la France à être indépendante de l'étranger pour les médicaments importants. Il pense en outre que les recherches de chimie thérapeutique sont justement celles qui pourraient le mieux se développer chez nous. Un livre comme celui-ci contribuera beaucoup à inciter nos jeunes chimistes à entrer dans la voie où, depuis tant d'années, l'inventeur de la stovaïne s'est engagé.

Il faut enfin remarquer que, dans les ouvrages consacrés aux travaux pratiques de chimie organique, la plupart des préparations n'ont pas de liens entre elles, et les élèves n'en voient pas toujours l'intérêt. Ce qu'il y a justement de très intéressant dans la deuxième partie de l'ouvrage de M. Fourneau, c'est que la préparation d'un corps déterminé fait partie d'un ensemble aboutissant à la synthèse d'un médicament. Néanmoins, la plupart des réactions principales de la chimie organique y sont décrites.

L'expérience qui a été faite par M. Fourneau à Madrid a permis de se rendre compte du grand intérêt que les élèves attachent à des travaux pratiques ainsi compris, et il serait à souhaiter qu'en France, dans les Instituts de chimie, et surtout dans les Écoles de pharmacie, les travaux pratiques et les conférences relatives à ces travaux pratiques soient organisés dans le même esprit, même si on devait s'adresser pour cela à des savants que les circonstances ont éloignés des concours.

D^r Roux.

PRÉPARATION DES MÉDICAMENTS ORGANIQUES

I. — LEÇONS

PREMIÈRE LEÇON

GAYACOL ET PHÉNACÉTINE

Généralités.

Nous nous occuperons, pour commencer, du *gayacol* et de la *phénacétine*.

En principe les deux fabrications sont liées l'une à l'autre. Elles utilisent, en effet, comme matières premières, les deux nitrophénols provenant de la nitration du phénol : l'orthonitrophénol et le paranitrophénol.

L'orthonitrophénol sert à préparer le gayacol de la façon suivante :

1° Il est traité par les agents de méthylation et transformé en *nitroanisol*.

2° Le nitroanisol, réduit, donne *l'anisidine*.

3° L'anisidine est *diazotée* par le nitrite de soude en solution sulfurique.

4° Le diazoïque est traité par l'acide sulfurique ou par le sulfate de cuivre dans certaines conditions et transformé en *gayacol*.

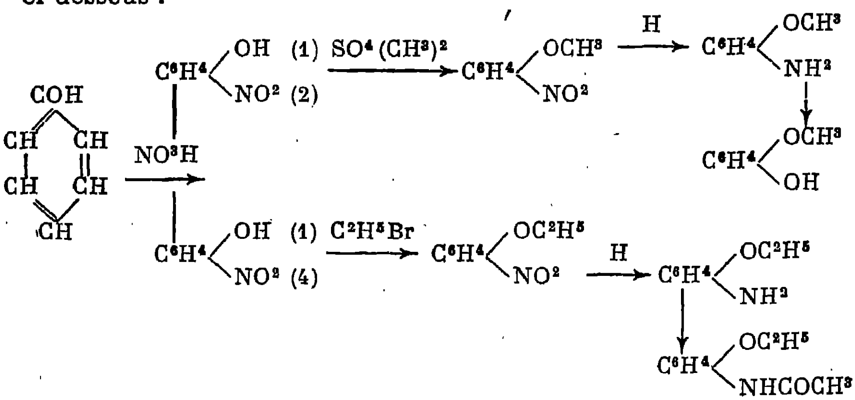
Le *paranitrophénol* sert à préparer la phénacétine de la façon suivante :

1° Il est traité par les agents d'éthylation et transformé en *paranitrophénéthol*.

2° Le nitrophénéthol, réduit, donne la *phénétidine*.

3° La phénétidine, acétylée, donne la phénacétine.

Ces réactions peuvent être représentées par les formules ci-dessous :



Ces réactions sont utilisées dans la pratique par certains industriels. Toutefois, le gayacol se vendait, avant la guerre, 10 à 12 francs le kilogramme et la phénacétine 7 à 8 francs et l'on conçoit que si l'on voulait vraiment ne pas perdre de l'argent avec leur fabrication, les rendements de chaque opération devaient être excellents.

Or, déjà, la nitration du phénol n'est pas quantitative, quelle que soit la façon dont on opère.

Pour 1 kilogramme de phénol on obtient, au laboratoire, 500 grammes d'orthonitrophénol et 500 grammes de para, au lieu de 1470 en tout.

Si la méthylation de l'orthonitrophénol peut être réalisée à froid avec de bons rendements depuis que le sulfate de méthyle est devenu un produit industriel, on rencontre certaines difficultés dans la décomposition du diazoïque de l'anisidine. Sauf deux méthodes brevetées et qui ne donnent, quand on les

suit à la lettre, que des rendements médiocres, cette dernière étape de la fabrication du gayacol est restée secrète dans ses détails.

On s'est donc efforcé de trouver et d'appliquer d'autres méthodes que celle qu'on vient d'indiquer pour préparer les divers produits servant à fabriquer le gayacol et la phénacétine.

La nécessité de découvrir ces autres méthodes s'imposait du reste autrefois par le fait que les premières étaient brevetées et restaient la propriété de leur inventeur.

Occupons-nous tout d'abord du *gayacol.*

GAYACOL

Nous savons que les étapes de la fabrication sont l'*orthonitrophénol*, le *nitroanisol*, l'*anisidine.*

Examinons maintenant quels sont les procédés qui permettent d'obtenir ces divers produits, puis nous verrons comment on peut arriver directement au gayacol en méthylant la pyrocatéchine.

En dehors de la nitration du phénol, voici quelques procédés qui permettent de préparer l'orthonitrophénol.

Préparation de l'orthonitrophénol. — 1° *L'orthonitroaniline*, traitée par la potasse, donne directement l'orthonitrophénol.

Il s'agit donc de préparer l'orthonitroaniline. Or, des trois isomères, c'est le moins abordable. Cependant, deux procédés permettent d'y arriver.

Le premier part de l'acide acétyl *p*-sulfanilique. Cet acide se nitre surtout en ortho par rapport au groupe aminé. Il suffit de chauffer avec des acides minéraux le dérivé nitré obtenu pour libérer l'orthonitroaniline.

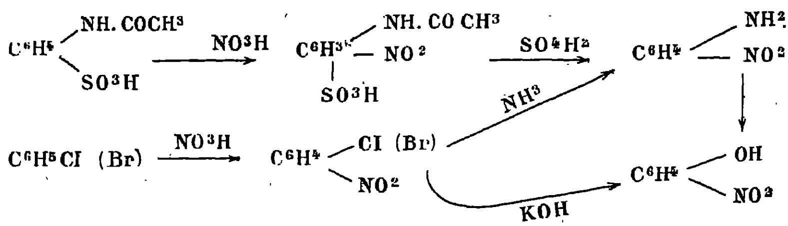
Dans la pratique, on n'a pas besoin d'isoler l'acide acétysulfanilique. On chauffe l'acétanilide (50 gr.) avec de l'acide sulfurique fumant contenant 20 p. 100 d'anhydride (150 gr.) pendant une demi-heure à 100°. On ajoute de l'acide sulfurique à 92 p. 100; puis, après refroidissement, 37 grammes d'acide nitrique à 63 p. 100. On verse dans l'eau (140 centimètres cubes), on fait bouillir pendant une demi-heure pour détacher le groupe acétylé et le groupe sulfoné et on sépare l'orthonitroaniline par

des additions successives d'eau. A partir d'une certaine proportion d'eau, l'orthoaniline nitrée se sépare presque pure.

2° La deuxième méthode part du *chloronitrobenzène* ortho, lequel, traité par l'ammoniaque sous pression, se transforme en orthonitroaniline, ce qui nous ramène au cas précédent.

Mais l'orthonitroaniline n'est pas seule à donner le nitrophénol par chauffage avec de la potasse. L'*orthodinitrobenzène* et le *chloro* ou le *bromonitrobenzène* perdent respectivement un groupe nitré ou un halogène pour fournir l'orthonitrophénol.

Ces réactions sont représentées par les formules suivantes :



Règles de la nitration. — Ces réactions doivent nous arrêter un instant, parce qu'elles offrent certaines particularités intéressantes au point de vue théorique.

Nous rappellerons d'abord les règles de la nitration.

Les groupes CH^3 ; CH^2R ; CH^2Cl ; Cl ; Br ; I ; OH ; OR ; NH^2 ; CO^2R; NHCOR exercent une influence d'orientation sur la nitration en ortho et en para.

Les groupes CHO ; CO^2H ; COR ; CH^2SO^3H ; $N\genfrac{}{}{0pt}{}{CH^3}{CH^3}$; C Cl^3 ; NO^2 déterminent au contraire la nitration en méta.

Par conséquent, quand on nitre le chloro et le bromobenzène, on obtient les dérivés ortho et para, et cela dans la proportion de 0,50 de ortho et de 1 de para si l'opération est faite à froid, tandis qu'à chaud l'ortho domine.

Le *chlorobenzène* est un produit de très grosse fabrication dont le prix de revient est à peine supérieur du double à celui du benzène, le chlore coûtant quelques centimes le kilo dans l'industrie. Comme sa nitration est très facile et donne deux produits industriels, l'ortho et le parachloronitrobenzène sont

ainsi d'un prix de revient également très bas, et constituent des matières des plus avantageuses et des plus employées.

On peut se demander pourquoi on ne chlore pas le nitrobenzène qui est, lui-même, si facile à fabriquer. C'est que, d'après la règle que nous avons posée plus haut, la chloruration (ou la bromuration) du nitrobenzène se fait principalement en méta.

La nitration du *nitrobenzène* donnera donc à peu près exclusivement du dérivé méta. Toutefois, dans les eaux mères de la fabrication en grand du métadinitrobenzène, on rencontre de l'ortho et du paradinitrobenzène qui se trouvent être ainsi des sous-produits et peuvent être transformés en ortho et paranitrophénols.

Cet exemple montre combien il était difficile autrefois de lutter, quant aux prix de revient, avec les grosses maisons de matières colorantes qui pouvaient transformer en produits pharmaceutiques des résidus sans valeur pour elles, mais qui coûtent cher quand on veut les fabriquer exclusivement.

En voyant du reste les prix marqués sur les anciens catalogues pour le métadinitrobenzène et ses isomères, on est tout de suite édifié sur la difficulté de préparer ces derniers. Le méta coûtait 2 francs le kilogramme et les isomères 380 francs le kilogramme.

Nous arrivons maintenant aux *réactions* qui donnent naissance aux nitrophénols et dont nous avons dit qu'elles offraient certaines particularités intéressantes.

Instabilité de l'halogène et de la fonction nitrée quand ils sont sur le même noyau. — On sait que dans le noyau aromatique l'halogène et le groupe nitré sont très solidement attachés et, quand il s'agit du moins des dérivés monohalogénés et mononitrés, ils ne peuvent être enlevés par les réactifs les plus énergiques sans l'aide de certains catalyseurs, tels que la magnésie et le cuivre. Or, l'introduction d'un nouveau groupe nitré change complètement la réactivité, soit d'un groupe nitré, soit de l'halogène.

Ainsi, dans l'ortho et le parachloronitrobenzène, dans les dinitrobenzènes ortho et para, le chlore des premiers et l'un des groupes nitrés des seconds peuvent être plus ou moins

facilement remplacés par NH^2, OCH^3, OH (tout comme dans la série grasse), si on les traite respectivement par l'ammoniaque, la soude, le méthylate de sodium. Cette mobilité de l'halogène, provoquée par l'introduction de groupes nitrés dans le noyau, peut aller si loin que le chlorotrinitrobenzène ou chlorure de picryle fonctionne comme un vrai chlorure d'acide.

Les *deux* particularités intéressantes de cette mobilité du chlore ou du groupe nitré sont les suivantes :

1° Elle est *spéciale* aux dérivés ortho et para, car le métachloronitrobenzène et le métadinitrobenzène sont extrêmement stables vis-à-vis des alcalis et de l'ammoniaque (1).

2° Contrairement à ce qui se passe dans la série grasse, et surtout dans le cas de la réaction de Grignard, des trois halogènes, le plus mobile est le chlore, puis vient le brome, enfin l'iode.

Autres procédés pour préparer le nitrophénol. — Il nous reste à signaler deux procédés curieux de préparation du nitrophénol, à partir du nitrobenzène. Ces procédés ont été brevetés, mais on peut douter que le premier ait été très employé car il donne lieu à de sérieuses explosions.

On obtient le *nitrophénol* ortho en chauffant à 70° le nitrobenzène avec de la potasse caustique desséchée et finement pulvérisée : 20 grammes de nitrobenzène donnent ainsi 6 grammes de *nitrophénol* et on régénère 10 grammes de nitrobenzène.

D'après le second procédé, on nitre le benzène en présence de mercure. 400 grammes de benzène, 50 grammes de nitrate de mercure et 625 grammes d'acide nitrique à 1,39 donnent 200 grammes de nitrophénol ortho.

Nous avons passé en revue la plupart des procédés qui permettent d'obtenir l'orthonitrophénol.

Nitroanisol. — Voyons maintenant comment on peut préparer l'orthonitroanisol sans passer par le nitrophénol.

(1) On voit du reste là un de ces nombreux exemples des relations étroites qu existent entre les positions ortho et para et la place particulière occupée par le méta, relations peu compréhensibles si on admet la formule du benzène telle qu'elle est généralement écrite avec ses trois doubles liaisons.

Le *dinitrobenzol* ortho, *l'orthochloro* et *l'orthobromonitrobenzol*, chauffés avec du méthylate de sodium en solution dans l'alcool méthylique, donnent du nitroanisol.

Nous n'insisterons pas sur ces réactions qui sont copiées sur celles dont nous venons de parler, avec cette différence que l'on emploie le méthylate de sodium au lieu de soude.

Enfin, le dernier procédé de préparation du nitroanisol consiste *à nitrer l'anisol.*

D'après les règles énoncées tout à l'heure, la nitration de l'anisol doit donner un mélange de *para* et d'*ortho*nitroanisol. Or, tandis que l'orthonitroanisol a un emploi considérable, non seulement pour la fabrication du gayacol, mais pour celle de la dianisidine, le paranitroanisol n'a pour ainsi dire pas de débouchés.

Il y aurait donc tout intérêt à appliquer un procédé qui donnerait à peu près exclusivement de l'orthonitroanisol.

Ce procédé existe, il pourrait être d'un grand emploi dans les laboratoires, mais il est difficile de savoir s'il est appliqué industriellement.

Il consiste à traiter l'anisol par *l'anhydride acétoazotique* qui s'obtient en distillant dans le vide un mélange d'acide nitrique à 100 p. 100 et d'anhydride acétique.

L'anisol bien refroidi, introduit dans l'anhydride acétyl-azotique, fournit de l'orthonitroanisol avec des rendements de 90 p. 100.

Les diverses réactions dont il vient d'être question sont exprimées par les formules suivantes :

$$C^6H^4\langle^{NO^2}_{NO^2} \xrightarrow{NaOCH^3} C^6H^4\langle^{NO^3}_{OCH^3} \xleftarrow{NaOCH^3} C^6H^4\langle^{NO^2}_{Cl\,(Br)}$$

$$\uparrow NO^3H$$

$$C^6H^5OCH^3$$

Il nous reste maintenant à réduire l'anisol nitré pour en faire l'anisidine, et à diazoter cette dernière.

La Réduction de l'anisol nitré n'offre rien de particulier et peut être réalisée par toutes les méthodes qui servent à préparer l'aniline.

La DIAZOTATION de l'anisidine est l'opération la plus délicate parmi toutes celles qui conduisent au gayacol.

Dans la plupart des cas, il suffit de chauffer avec de l'eau un sel de diazoïque pour le transformer en phénol correspondant. Mais parfois il faut chauffer beaucoup plus haut. C'est justement le cas du diazoïque de l'anisidine.

Pour augmenter le degré de température, et protéger en même temps le diazo contre les transpositions, on chauffe le diazoïque dans de l'acide sulfurique à 60 p. 100, saturé de sulfate de soude.

Mais le meilleur procédé connu met en œuvre le sulfate de cuivre en solution concentrée, le cuivre ayant une action catalysante sur toutes les réactions des diazoïques. Les détails de l'opération seront donnés dans la seconde partie de cet ouvrage.

Méthylation de la pyrocatéchine. — En dehors du procédé que nous venons d'indiquer et qui passe par l'anisidine, il en existe un autre, plus simple théoriquement, pour préparer le gayacol. C'est même celui qui vient le premier à l'esprit. *Il consiste à méthyler la pyrocatéchine*, le gayacol étant, on le sait, la méthylpyrocatéchine.

La méthylation de la pyrocatéchine est aisée — trop aisée même, car elle dépasse le but — et se poursuit jusqu'à l'éther diméthylique ou *vératrol.*

Quand on met en œuvre les quantités théoriques d'agent méthylant et de pyrocatéchine les rendements s'établissent, en effet, ainsi :

Gayacol	20	p. 100
Vératrol	45	—
Pyrocatéchine régénérée	40	—

On a alors essayé de déméthyler le vératrol, et plusieurs procédés ont été brevetés dans ce but. Suivant les uns, on déméthyle le vératrol par la soude ou par l'acide chlorhydrique, ou par l'acide bromhydrique en autoclave à haute température ; suivant les autres on traite le vératrol par le chlorure d'aluminium.

Mais ici aussi il se fait un équilibre, et la déméthylation dépasse le terme gayacol pour atteindre le terme pyrocatéchine. Il en est du moins ainsi quand on suit les indications des brevets.

Comme certaines fabriques de gayacol emploient ces procédés, il faut croire toutefois qu'elles possèdent des tours de main qui rendent pratiques la méthylation ou la déméthylation.

La pyrocatéchine pouvant être fabriquée à un prix qui n'est pas très supérieur à 4 francs le kilogramme, sa transformation en gayacol reste toujours un problème intéressant.

Pour en finir avec cette question du gayacol, passons rapidement en revue les divers procédés qui servent à obtenir la pyrocatéchine. Ces procédés sont les suivants :

1° La fusion, avec la soude, de l'acide benzènedisulfonique. Ce procédé n'est pas très pratique, car l'acide benzènedisulfonique n'est pas facile à préparer et, par fusion avec de la soude, donne une grande quantité de résorcine.

2° La fusion, avec la soude, de l'acide phénoldisulfonique, de l'acide phénoltrisulfonique et de l'acide phénolmonosulfonique.

Dans les deux premiers cas, il se fait des acides diphénolmono et disulfoniques dont on enlève le groupe sulfoné par la vapeur d'eau.

Voici comment s'établit à peu près le prix de la pyrocatéchine par l'un de ces procédés :

100	kilos	d'acide phénique	100	francs
270	—	SO^4H^2 à 60 p. 100 d'anhydride	32	—
120	—	carbonate de soude	15	—
600	—	soude caustique	175	—
1300	—	acide sulfurique ordinaire	100	—
			422	—

On obtient 60 kilogrammes de pyrocatéchine, ce qui la met à 7 fr. 03 le kilogramme (1). Ce prix peut être notablement abaissé quand on fabrique soi-même toutes les matières premières.

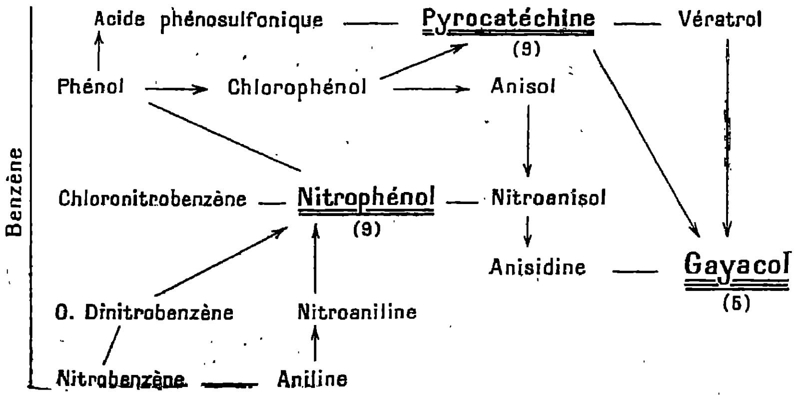
3° Le chauffage avec de la soude de *l'orthochlorophénol* qui s'obtient avec la plus grande facilité par chloruration du phénol. Ce procédé est probablement le plus avantageux. D'après le brevet D. R. P. 269 554, on chauffe à 190° 26 grammes d'orthochlorophénol avec 130 centimètres cubes de NaOH cinq fois normale et une trace de sulfate de cuivre. Rendement 83,5 p. 100.

(1) Tous les prix sont d'avant guerre.

Nous avons indiqué les principales méthodes qui permettent d'obtenir le gayacol. Toutes peuvent être réalisées industriellement, mais, au laboratoire, nous devons limiter notre choix aux plus caractéristiques.

Ce choix a été fixé sur la méthode qui part du phénol et sur celle qui part du bromobenzène.

Nous décrirons en détail la première et une partie de la seconde.



DEUXIÈME LEÇON

GAYACOL ET PHÉNACÉTINE. — IIe PARTIE

Emploi et dérivés du gayacol.

Le gayacol est l'objet d'une fabrication importante. Il sert à préparer la vanilline et, d'autre part, il est très employé en médecine dans le traitement de la phtisie pulmonaire.

Le gayacol constitue une bonne part de la créosote où il est mélangé à d'autres phénols, en particulier au méthylgayacol ou créosol.

L'emploi de la créosote a précédé celui du gayacol et il semble que c'est, en France, vers les années 1885-1889 que cet emploi a surtout été répandu. On donnait la créosote sous forme d'huile de foie de morue créosotée, de vin créosoté et, surtout, sous la forme de pilules contenant de l'iodoforme et du baume de tolu.

L'usage de la créosote s'est ensuite répandu en Allemagne sous l'influence de Sommerbrodt en 1887; puis MM. Béhal et Choay réussirent à obtenir pour la première fois le gayacol cristallisé. Depuis, grâce à son odeur beaucoup moins désagréable et à sa pureté absolue, le gayacol a en partie remplacé la créosote mais, semble-t-il, sans aucun vrai motif thérapeutique.

On ne sait pas du tout comment agissent la créosote et le gayacol dans la phtisie pulmonaire et même s'ils agissent.

Le gayacol est antiseptique, il est vrai, mais il est absolument impossible d'en introduire dans l'organisme une quantité telle

que la concentration dans les tissus et le sang soit suffisante pour amener la mort des bacilles tuberculeux. D'autre part, comme tous les phénols, il est éliminé en grande partie sous la forme d'un *dérivé sulfoné* ne pouvant avoir aucune action antiseptique.

Du reste, beaucoup de grands spécialistes des maladies des voies respiratoires nient, à tort ou à raison, l'action du gayacol. Pour eux le traitement de la tuberculose est à peu près exclusivement hygiénique : de l'air pur, une bonne alimentation, de la tranquillité physique et morale, un peu de phosphate et de carbonate de chaux et, pour combattre la fièvre du soir, un peu de cryogénine ; tel est le régime du tuberculeux.

L'action antiseptique du gayacol ne doit pas toutefois être négligeable, du moins sur les fermentations gastriques et intestinales ; il est possible qu'il favorise dans une certaine mesure les sécrétions et l'expectoration. En fait, la médication gayacolée, quand elle n'est pas trop intensive, est nettement favorable dans la tuberculose au début et les malades, d'une façon générale, se trouvent mieux portants sous son influence et mangent avec plus d'appétit.

Dérivés du gayacol. — L'*action irritante* du phénol sur les muqueuses se retrouve naturellement dans le gayacol ; d'autre part, son goût et son odeur, sans être très désagréables, ne sont pas sans gêner les malades à la longue. On a donc essayé de masquer l'un et l'autre par plusieurs moyens, presque toujours les mêmes, du reste, qui se ramènent à une éthérification de sa fonction phénolique. Cette éthérification a encore pour but de permettre au gayacol de ne manifester son action que dans l'intestin. Mais on a aussi essayé de le solubiliser pour pouvoir en rendre l'emploi plus aisé en pharmacie. Quelques-uns de ces dérivés du gayacol, en particulier le *carbonate de gayacol* et le *sulfo-gayacolate de potassium* ou *thiocol*, ont acquis une très grande importance commerciale et sont les deux types de dérivés dans les voies qui viennent d'être indiquées ; mais il y en a beaucoup d'autres et il est intéressant de saisir sur le vif, par le plus grand nombre possible d'exemples, l'ingéniosité des fabricants de produits pharmaceutiques.

Voyons d'abord les dérivés insolubles.

Le CARBONATE DE GAYACOL OU DUOTAL

$$CO\left\langle\begin{array}{l}OC^6H^4-OCH^3\\OC^6H^4-OCH^3\end{array}\right.$$

se prépare en traitant le gayacol par le phosgène en présence de soude. Le MONOTAL est le MÉTHYLGLYCOLATE DU GAYACOL,

$$C^6H^4\left\langle\begin{array}{l}OCH^3\\OCO\ CH^2O.CH^3.\end{array}\right.$$

Le BENZOSOL est L'ÉTHER BENZOIQUE DU GAYACOL.

$$C^6H^4\left\langle\begin{array}{l}OCH^3\\OCOC^6H^5.\end{array}\right.$$

La préparation de ces deux produits se comprend au seul examen de leur formule.

On peut citer encore : l'ÉTHER VALÉRIANIQUE OU GÉOSOTE ; l'OLÉATE DE GAYACOL ; le PHOSPHITE DE GAYACOL OU GAYACOPHOSPHAL.

DÉRIVÉS SOLUBLES :

Les deux dérivés solubles les plus importants sont le *gayasanol* et le *thiocol*.

Le GAYASANOL est le DIÉTHYLAMINOACÉTYL GAYACOL à l'état de chlorhydrate,

$$C^6H^4\left\langle\begin{array}{l}OCH^3\\OCOCH^2N\left\langle\begin{array}{l}C^2H^5\\C^2H^5\end{array}\right.,\ HCl.\end{array}\right.$$

Il a été préparé par Einhorn et sa préparation, qui a été appliquée à beaucoup de dérivés aminés, a constitué un moyen nouveau pour solubiliser certains produits organiques.

Pour l'obtenir, on fait agir sur le gayacol le chlorure de chloroacétyle, ou mieux l'acide chloracétique en présence de pyridine et de chlorure de phosphore :

$$C^6H^4\left\langle\begin{array}{l}OCH^3\\OH\end{array}\right. + COCl-CH^2Cl = C^6H^4\left\langle\begin{array}{l}OCH^3\\OCO.\ CH^2Cl\end{array}\right. + HCl.$$

On obtient ainsi le chloracétylgayacol que l'on traite par la diéthylamine à froid.

$$C^6H^4\begin{cases} OCH^3 \\ OCO.CH^2-Cl \end{cases} + NH\begin{cases} C^2H^5 \\ C^2H^5 \end{cases} = C^6H^4\begin{cases} OCH^3 \\ OCOCH^2N\begin{cases} C^2H^5 \\ C^2H^5 \end{cases} \end{cases}, HCl.$$

Le gayasanol, *soluble dans l'eau à l'état de chlorhydrate*, est précipité de sa solution aqueuse par les carbonates. Il est très peu toxique. Il n'a qu'un emploi assez limité, ce qui peut être dû à son prix élevé.

Le THIOCOL est, avec le carbonate, le plus employé des dérivés du gayacol. C'est l'ORTHOGAYACOL SULFONATE DE POTASSIUM.

$$C^6H^3\begin{cases} OCH^3 & (1) \\ OH & (2) \\ SO^3Na & (3) \end{cases}$$

On le prépare en traitant le gayacol par son poids d'acide sulfurique concentré à une température qui ne doit pas dépasser 80°, car au-dessus il se fait l'isomère para.

Le produit de la réaction est dissous dans l'eau et neutralisé par du carbonate de baryte. La solution filtrée qui contient le sulfogayacolate de baryum est additionnée de carbonate de potasse jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de précipité. Par évaporation de la liqueur filtrée, on obtient le thiocol.

Le thiocol est entièrement soluble dans l'eau. Il n'est pas décomposé dans l'organisme et ne possède pas d'action antiseptique appréciable. Théoriquement il ne devrait pas avoir la moindre efficacité et cependant il y a peu de médicaments dont la vente soit plus importante.

PHÉNACÉTINE

On a déjà indiqué les diverses étapes de l'un des procédés de fabrication de la phénacétine. Nous les rappellerons brièvement.

Le paranitrophénol est transformé en paranitrophénétol ; ce dernier réduit donne la phénétidine ; la phénétidine acétylée est la phénacétine.

Comme pour le gayacol, nous énumérerons les procédés indus-

triels qui permettent d'obtenir ces diverses substances, mais nous serons plus brefs parce que les réactions qui conduisent aux dérivés de l'orthonitrophénol s'appliquent en grande partie à ceux du paranitrophénol.

Nitrophénol. — Le paranitraniline, chauffée avec de la soude, donne du paranitrophénol par remplacement de NH^2 par OH.

La paranitraniline, qui est un produit industriel, s'obtient très facilement en *nitrant l'acétanilide*, puis en saponifiant par la soude l'acétylnitraniline.

Le *chloro* et le *bromonitrobenzol*, chauffés avec de la soude, donnent également le paranitrophénol.

Comme la nitration du chlorobenzène donne les deux isomères ortho et para et que tous les deux, traités par la soude, se transforment en nitrophénols, il n'est donc pas nécessaire de séparer les chloronitrobenzènes quand on veut obtenir les nitrophénols correspondants, car ceux-ci, nous l'avons vu, se laissent facilement séparer par la vapeur d'eau.

La *paranitraniline* peut aussi donner du nitrophénol par *diazotation.*

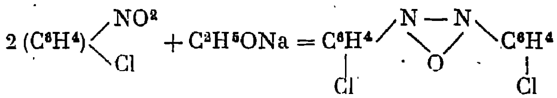
La solution dans l'acide sulfurique est traitée par le nitrite de soude; la solution chauffée dégage de l'azote, et le nitrophénol se précipite.

Nitrophénétol. — Pour le nitrophénétol, nous pouvons également employer quelques-unes des méthodes qui nous ont servi pour le nitroanisol; mais ces procédés sont moins pratiques.

Le *dinitrobenzol para* et le *chloronitrobenzol, chauffés avec l'éthylate de sodium*, donnent du *nitrophénétol* :

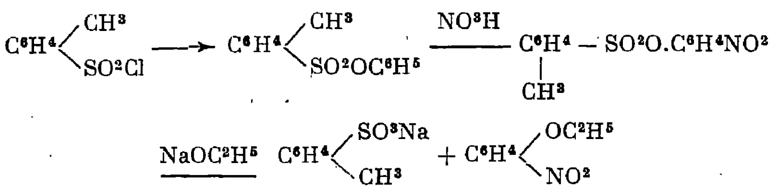
$$C^6H^4\begin{cases} NO^2 \\ NO^2\ (Cl) \end{cases} + NaOC^2H^5 = C^6H^4\begin{cases} NO^2 \\ OC^2H^5 \end{cases} + NO^2Na\ (Cl\,Na).$$

Toutefois, avec le chloronitrobenzol, si on n'emploie pas un grand excès d'alcool, il se fait une quantité notable de dichloroazoxybenzène, l'éthylate de sodium agissant comme réducteur et se transformanten acide acétique :



Le nitrophénétol peut enfin s'obtenir par une autre méthode brevetée qui est très intéressante.

Le *toluènesulfonate* de phényle, obtenu en traitant le phénol sodé par le chlorure de l'acide toluolsulfonique, est nitré en para et donne le toluènesulfonate de phényle paranitré ; celui-ci fournit le nitrophénétol par l'éthylate de sodium et régénère l'acide toluène sulfonique.



Phénétidine. — En dehors de la réduction du nitrophénétol, il existe des procédés variés pour préparer la phénétidine. Ils se ramènent à deux groupes :

1° *Ethylation du paraminophénol*, ou plutôt de ses dérivés acidylés ou benzylidénique.

2° *Ethylation*, puis *réduction du produit de condensation du phénol* avec le diazoïque de l'aniline ou de la phénétidine, ou éthyldioxyazobenzène (resp. : oxyazobenzène).

Dans le premier cas, il s'agit de préparer l'*aminophénol.*

Aminophénol. — Comme l'aminophénol a beaucoup d'emplois dans l'industrie, nous indiquerons les principaux procédés qui servent à le fabriquer. Le procédé le plus simple consiste à reduire le nitrophénol par H^2S ; l'étain et l'HCl ; le fer et l'acide chlorhydrique ; la poudre de zinc et la soude ; l'hydrosulfite de soude ; le sulfate ferreux et l'ammoniaque.

Un procédé de réduction, dû à Wislicenus, et qui commence à être très employé, met en œuvre l'*amalgame d'aluminium.*

Pour préparer l'*amalgame d'aluminium*, on traite l'aluminium en rognures par la soude jusqu'à ce qu'un violent dégagement d'hydrogène se déclare. On lave alors rapidement l'aluminium,

et on le trempe dans une solution à 5 p. 100 de sublimé qu'on laisse agir quelques minutes. On lave à l'eau, à l'alcool et à l'éther.

Pour réduire le nitrophénol, on le dissout dans de l'alcool à 50 p. 100 et on l'agite à froid pendant une heure avec la moitié de son poids d'amalgame d'aluminium. On filtre et on évapore dans un courant d'acide carbonique (1).

Ce procédé est à recommander pour toutes les substances très altérables et qu'on désire réduire en milieu neutre.

L'aminophénol peut être obtenu à partir du *nitrobenzène* à l'aide de deux procédés industriels qui offrent un certain intérêt théorique. Ces procédés sont :

La *réduction électrolytique* du nitrobenzène avec des électrodes en platine en présence d'acide sulfurique concentré.

La *réduction par le zinc* en présence d'acide sulfurique concentré.

Ce sont là deux réactions assez inattendues.

On admet qu'il se fait d'abord de la *phénylhydroxylamine*, laquelle se transforme ensuite en aminophénol :

$$C^6N^5-NO^2 \longrightarrow C^6H^5NHOH \longrightarrow C^6H^4\left\langle\begin{matrix}NH^2\\OH\end{matrix}\right.$$

L'aminophénol peut également se préparer par l'oxydation de l'acide sulfanilique par le bioxyde de manganèse et l'acide sulfurique :

$$C^6H^4\left\langle\begin{matrix}NH^2\\SO^3H\end{matrix}\right. + O + H^2O = C^6H^4\left\langle\begin{matrix}NH^2\\OH\end{matrix}\right. + SO^4H^2$$

Le *diazoïque de l'aniline* copulé avec le phénol donne quantitativement l'*oxyazobenzol* :

$$\left.\begin{matrix}C^6H^5N = N.SO^3H + C^6H^5OH\\ + CO^3Na^2\end{matrix}\right. = C^6H^5N = NC^6H^4OH$$

L'oxyazobenzol réduit par l'hydrosulfite de soude donne l'aminophénol et régénère l'aniline :

$$C^6H^5N = NC^6H^4OH + 2H^2 = C^6H^5NH^2 + C^6H^4\left\langle\begin{matrix}NH^2\\OH\end{matrix}\right.$$

(1) L'oxyde ferreux est aussi un excellent réducteur pour le nitrophénol.

Enfin, l'*acétylparaphénylène* diamine, diazotée, fournit l'*acétylparaaminophénol* :

$$C^6H^4\left\langle\begin{matrix}NH.COCH^3\\ NH^2\end{matrix}\right. \xrightarrow[\substack{NO^2H\\ +\\ SO^4H^2}]{} C^6H^4\left\langle\begin{matrix}NH\ COCH^3\\ N=N.SO^3H\end{matrix}\right. \xrightarrow{H^2O} C^6H^4\left\langle\begin{matrix}NH\ COCH^3\\ OH\end{matrix}\right.$$

Nous voici donc en possession de plusieurs procédés pour préparer le paraaminophénol.

Les emplois du paraaminophénol sont considérables. Outre son utilisation dans la fabrication de la phénacétine, il sert à teindre les fourrures en brun et, sous le nom de *rhodinol*, est utilisé comme révélateur en photographie. Deux de ses dérivés : l'oxyphénylglycine, connu sous le nom de *glycine* et le dérivé méthylé à l'azote ou *métol* sont également employés en photographie comme révélateurs.

$$C^6H^4\left\langle\begin{matrix}NHCH^3\\ OH\end{matrix}\right.$$

Phénétidine. — Le *paraaminophénol*, éthylé à la fonction phénolique, donnerait la phénétidine ; mais on ne peut pas éthyler directement l'aminophénol libre, car le groupe éthyle se fixerait aussi sur la fonction aminée.

Il est donc nécessaire de bloquer cette fonction au préalable.

On y parvient soit en l'acétylant, soit en la condensant avec la benzaldéhyde en solution légèrement alcaline.

Cette dernière copulation est quantitative et donne le *benzylidène aminophénol.*

$$C^6H^4\left\langle\begin{matrix}N=CH\ C^6H^5\\ OH\end{matrix}\right.$$

qui est stable vis-à-vis des alcalis faibles et qui peut être éthylé par le bromure d'éthyle en solution alcoolique alcaline.

On obtient ainsi le *benzylidène aminophénétol*

$$C^6H^4\left\langle\begin{matrix}N=CH.\ C^6H^5\\ OC^2H^5\end{matrix}\right.$$

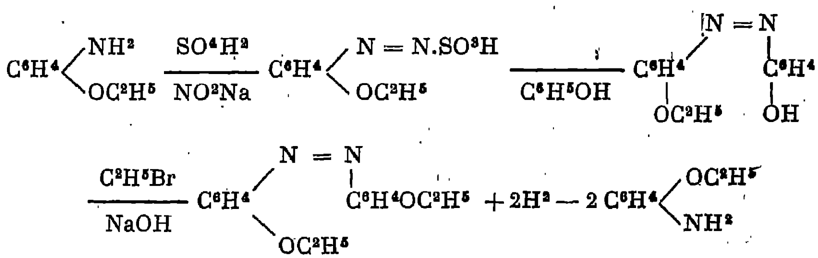
qui, par simple chauffage avec de l'acide chlorhydrique étendu, régénère le benzaldéhyde et fournit la *phénétidine* :

$$C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} N = CH - C^6H^5 \\ OC^2H^5 \end{matrix} \right. + H^2O = C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} NH^2 \\ OC^2H^5 \end{matrix} \right. \quad OCH - C^6H^5$$

Le *dernier procédé* dont nous avons à parler est le plus élégant de tous, car, en dehors d'une certaine quantité de phénétidine qui revient toujours en circulation, il ne met en œuvre que du phénol et du bromure d'éthyle.

La *phénétidine est diazotée* par le nitrite de soude en solution sulfurique. Le diazoïque versé dans une solution de phénol en présence de carbonate de soude donne l'*éthyldioxyazobenzol*. Ce dernier, éthylé par le bromure d'éthyle, donne le *diéthyldioxyazobenzol*, lequel, réduit, fournit deux molécules de phénétidine.

L'une est acétylée pour préparer la phénacétine ; l'autre rentre de nouveau dans le cycle des opérations :



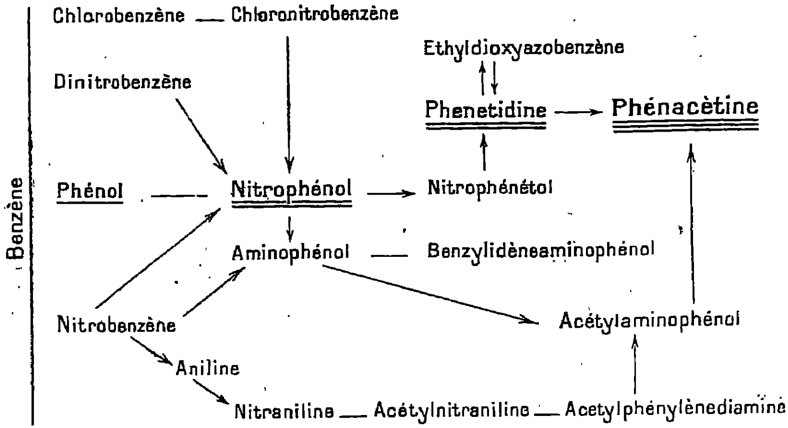
Cette condensation des diazoïques avec les phénols est extrêmement importante dans l'industrie des matières colorantes ; elle offre, en outre, un grand intérêt théorique. Deux choses sont à retenir :

1° La condensation n'a lieu que si les positions para ou ortho sont libres.

2° La condensation a toujours lieu en *para* quand celle-ci est libre, et en ortho seulement si la position para est occupée.

Sur la dernière étape de la fabrication de la phénacétine, il n'y a rien de particulier à dire. Elle se fait quantitativement quand on agite la phénétidine en solution aqueuse avec l'anhydride acétique, ou quand on la fait bouillir avec l'acide acétique dans des conditions telles que l'eau qui se produit dans la réaction

soit éliminée. On réalise cette condition par une réfrigération imparfaite.



TROISIÈME LEÇON

ANTIPYRÉTIQUES

Les pharmacologistes expliquent l'influence des antipyrétiques sur la température des fébricitants en disant qu'ils agissent sur les centres thermo-régulateurs.

Où se trouvent ces centres ?

Comment sont-ils influencés ?

On ne le sait pas d'une manière précise.

Quand on parle des centres régulateurs de la chaleur animale, on n'a peut-être pas en vue une localisation de la fonction régulatrice au sens anatomique du mot, mais un ensemble de systèmes concordant au même but. On a tout lieu de croire que ces systèmes existent puisque les *animaux à sang chaud* (homothermes) conservent une température uniforme quelles que soient les variations extérieures auxquelles ils sont soumis, tandis que la température des *animaux à sang froid* (hétérothermes) subit l'influence du milieu extérieur.

Mieux encore : on peut influencer la température, comme nous le verrons plus loin, en agissant sur une certaine partie du cerveau, sous la dépendance de laquelle se trouverait le mécanisme physiologique de la thermo-régulation chez les homothermes.

Le mécanisme physiologique de la conservation de la chaleur animale est complexe.

La partie la mieux connue est celle qui a trait aux vaisseaux sanguins. La peau avec tout son appareil d'irrigations capillaires est excellente conductrice de la chaleur. Grâce à cette conducti-

bilité, *l'abaissement de la température* par l'air extérieur est rapidement limité par le rétrécissement des vaisseaux périphériques, qui s'étend même aux parties du corps non directement touchées par le refroidissement. La quantité de sang qui circule ainsi à la périphérie est diminuée, et le sang arrive moins froid au cœur. D'autre part, la quantité totale de sang restant la même, la circulation est plus active dans les gros viscères et au niveau de l'intestin, siège d'une chaleur intense. L'équilibre de la température pourrait donc s'expliquer en partie par le seul intermédiaire du sang. Mais il y a d'autres causes. Sous l'influence du froid, les oxydations sont plus actives ; on brûle davantage, ce qui peut se reconnaître expérimentalement à la quantité d'acide carbonique éliminée. Tout le monde sait qu'on éprouve davantage le besoin de manger quand il fait froid, et de manger des aliments dont la combustion dégage le plus de calories.

La lutte contre la chaleur se fait par un mécanisme inverse : le refroidissement du sang, par suite d'une circulation intense, est provoqué par l'évaporation de la sueur.

Chez l'individu normal donc, la régularisation de la température est déterminée par les centres nerveux ; elle est localisée, selon toute vraisemblance, dans le cerveau moyen.

Dans les cas pathologiques, dans les fièvres infectieuses, on admet que les centres régulateurs sont excités par les substances toxogènes albuminoïdiques provenant du protoplasma et des agents infectieux eux-mêmes.

Expérimentalement, on peut provoquer l'hyperthermie chez les animaux par injection d'albumine ou de corps microbiens dans les veines ou par l'excitation thermique ou électrique de certains points du cerveau et, en particulier, chez le chien et le lapin par la piqûre au voisinage du corps strié.

Il semble que c'est Wood qui, le premier, a établi l'existence de zones cérébrales spécialement affectées à la thermo-régulation. Les recherches ont été confirmées par Richet, Aronhson, etc. Il résulte des travaux de ces physiologistes que la lésion de la partie du cerveau antérieur voisine du corps strié provoque un abaissement brusque de la température, suivie presque immédiatement d'une hyperthermie notable pouvant dépasser 2 degrés.

Cette lésion peut être pratiquement réalisée par un trocart fin, dans les conditions que nous résumons plus loin, ou par un thermocautère spécial (thermopuncture, warmstich). Nous sortirions du cadre de cette leçon en nous étendant sur toutes les controverses auxquelles ont donné lieu les expériences sur les centres thermo-régulateurs. Les travaux récents d'ISENSCHMIEDT attribuent une grande importance au *tuber cinerreum*, c'est-à-dire à la région voisine de l'hypophyse, mais le système sympathique doit également jouer un rôle, principalement dans les phénomènes thermiques d'ordre chimique, et on admet aujourd'hui que la thermo-régulation physique est particulièrement sous l'influence de la moelle cervicale. Les hormones paraissent établir les communications entre les deux systèmes.

Pour l'étude pharmacologique des antipyrétiques, la piqûre au voisinage du corps strié est une opération très importante et nous la décrirons en peu de mots d'après une thèse très intéressante de Sanchis Banus (*Contribucion al estudio de los antipyreticos* Valencia, 1918, p. 32).

Le lapin est immobilisé, sa tête restant provisoirement libre ; il est anesthésié par l'éther, puis on fixe solidement sa tête. L'animal est tonsuré et la partie tonsurée est imprégnée de teinture d'iode. Une antisepsie rigoureuse est du reste indispensable. On pratique une incision des parties molles, jusqu'à l'os, sur une ligne partant des narines, un peu en avant de la ligne des yeux jusqu'à la protubérance occipitale externe particulièrement proéminente chez le lapin ; à l'aide de pinces on maintient ouvertes les lèvres de l'incision. Ensuite, avec un périostome on dénude la superficie du crâne de façon à faire apparaître les sutures osseuses.

Il y a un grand intérêt à laisser apparaître parfaitement la jonction de la suture fronto-pariétale avec celle qui la croise à angle droit au niveau de l'insertion des oreilles. Dans la zone osseuse ainsi déterminée dans l'angle supérieur et antérieur du pariétal on réalise une craniectomie. Une couronne de 6 millimètres de diamètre est suffisante. L'épaisseur de l'os en ce point est de $1^{mm},5$ environ. La trépanation étant faite avec soin, on découvre la superficie de la dure-mère.

La diploé saigne abondamment, mais le sang s'arrête au premier

tamponnage ; si l'hémorragie est trop prolongée, c'est qu'une erreur de technique a été commise. Les méninges étant alors visibles, on prend une aiguille stérilisée et on la plonge au centre de la zone découverte. La dure-mère présente une légère résistance qu'il est nécessaire de vaincre avec précaution pour ne pas pénétrer trop avant dans le cerveau. La ponction se fait, non avec l'aiguille placée verticalement, mais légèrement abaissée en avant, la pointe en arrière par conséquent. On pénètre de 5 à 6 millimètres, portant ensuite la pointe en avant de façon à détruire une zone assez étendue de la région thermo-régulatrice et on suture la peau.

L'anesthésie est alors interrompue et l'animal est maintenu à 20°.

La thermopuncture ou la piqûre du corps strié n'est pas le seul moyen de provoquer la fièvre artificielle, et on arrive à un résultat tout aussi bon par la simple injection de certains corps microbiens tués.

C'est grâce à ces méthodes qu'on a pu étudier les antipyrétiques expérimentalement car, chose remarquable, l'abaissement de la température observée chez l'individu normal après l'injection d'un antipyrétique n'est pas comparable, comme intensité, à celui qu'on observe chez l'animal en hyperthermie pathologique ou artificielle.

Cette hyperthermie est, en effet, un état d'équilibre beaucoup plus instable que l'état normal et il est détruit très facilement par des doses parfois très faibles d'un antipyrétique.

Ainsi donc, c'est là une chose à retenir, dans l'*état de fièvre*, soit expérimentale, soit d'origine infectieuse, les antipyrétiques *agissent sur la température avec beaucoup plus d'intensité* que dans l'état normal.

En résumé :

Les antipyrétiques *agissent* sur les centres thermotaxiques excités et régularisent leur fonctionnement.

Un des mécanismes de leur action compliquée est la dilatation des vaisseaux périphériques amenant à la surface des corps une quantité plus grande du sang qui est ainsi soumise à un refroidissement plus intense.

En même temps, l'action des antipyrétiques s'étend aux

centres sensibles et vasomoteurs de l'encéphale, provoquant à la fois la narcose et l'analgésie.

En fait, tous les antipyrétiques connus sont analgésiques et narcotiques à des degrés divers. Chez quelques-uns, comme la *lactophénine* et la phénacétine, l'action hypnotique est très intense ; chez d'autres, comme la cryogénine, c'est l'action antipyrétique qui prime les autres au point d'être seule apparente.

La preuve que les trois manifestations des antipyrétiques ne sont pas liées d'une façon indissoluble, c'est le fait que, ainsi que nous le verrons par quelques exemples, des modifications d'ordre chimique ont pour conséquence de mettre au premier plan, au détriment des autres, l'une de ces trois manifestations.

Un problème intéressant de la pharmacodynamie serait de passer d'un antipyrétique pur à un narcotique pur par des changements chimiques progressifs.

Tout ce qui précède étant dit pour mieux faire comprendre un des objets de cette leçon, qui est l'étude de l'influence que des modifications d'ordre chimique amènent dans l'activité des antipyrétiques, dans quels groupes chimiques ces derniers se rencontrent-ils ? Quelles sont leurs fonctions ? Comment les prépare-t-on ?

Nous allons répondre à ces diverses questions.

Une première chose apparaît immédiatement :

Contrairement à la majorité des hypnotiques, les antipyrétiques appartiennent à la série cyclique.

Cela ne veut pas dire qu'on ne rencontre pas dans la série grasse des substances ayant des propriétés analgésiques et antipyrétiques.

Théodore Curtius, par exemple, affirme que les pyrazolones ne contenant pas de noyau aromatique agissent sur la température aussi bien que l'antipyrine et on connaît quelques dérivés d'aminoalcools de la série grasse qui abaissent la température (Fourneau).

Cependant aucun corps de la série grasse n'est entré dans la pratique en concurrence avec l'antipyrine, la phénacétine et l'aspirine, les trois grands « protagonistes » de l'action antipyrétique. Du reste, au sujet même des pyrazolones, Filehne a montré que leur action n'était pas suffisamment énergique quand il n'y avait pas de noyau cyclique dans la molécule.

On peut donc considérer comme acquise une spécificité du noyau aromatique et dire que, d'une façon générale, *tous les composés oxydables du benzène* sont antipyrétiques dans une certaine mesure, ainsi que leurs dérivés facilement dédoublables. Le maximum d'activité est atteint pour tous les corps qui, par leur passage à travers l'organisme, donnent naissance à du para-aminophénol.

Une seconde remarque que l'on peut faire, c'est que les antipyrétiques sont bâtis sur des supports relativement simples : aniline, phénylhydrazine, phénol, aminophénol.

Quelques-uns ont, il est vrai, un poids moléculaire assez élevé, comme le *salophène*, mais ils sont rapidement dédoublés dans l'organisme et agissent dans la mesure de ce dédoublement.

Les deux grands supports des antipyrétiques sont : l'*aniline*; le *phénol*.

De ces deux corps dérivent tous les autres.

De l'*aniline* proviennent : la *phénylhydrazine*, la *quinoléine*, l'*hydroquinoléine*.

Du *phénol* : l'*acide salicylique*.

et, procédant à la fois du phénol et de l'aniline :

Les *aminophénols*, les *oxyquinoléines*.

Enfin ces diverses matières intermédiaires conduisent, par des combinaisons très simples, aussi bien aux antipyrétiques connus qu'à ceux qui n'ont eu qu'une destinée éphémère.

L'aniline donne l'*acétanilide*.

La phénylhydrazine donne l'antipyrine, le pyramidon et la cryogénine.

Le paraaminophénol donne la phénacétine.

Le phénol donne l'antodyne.

L'acide salicylique donne l'aspirine.

Cette division apparaît nettement dans le tableau suivant :

Benzène.	Aniline..	Acétanilide ou *Antifébrine*.	
		Phénylhydrazine.......	*Cryogénine.*
			Antipyrine.
			Pyramidon.
	Phénol..	Paraaminophénol......	*Phénacétine.*
		A. salicylique.........	*Aspirine.*
		Phénoxyglycérine......	*Antodyne.*

Les trois grands antipyrétiques : *antipyrine*, *aspirine*, *phénacétine*, règnent toujours en maîtres incontestés.

A leur suite, viennent immédiatement se ranger le *pyramidon*, la *lactophénine*, et, dans ces dernières années, la *cryogénine* qui, de tous, est celui qui se rapproche le plus de l'antipyrétique pur et qui prend une place de plus en plus importante en thérapeutique à cause de la douceur et de la continuité de son action.

C'est un phénomène digne de remarque que lorsqu'une série nouvelle a été découverte, le premier corps de cette série qui a été lancé dans le commerce reste presque toujours le plus employé.

Il est évident que cela ne tient pas exclusivement au fait que c'est le meilleur produit qui est trouvé le premier ; mais beaucoup de facteurs jouent un rôle : la vitesse acquise, le bon marché et la réclame.

Enfin, il faut faire parfois plus d'efforts pour détrôner un produit connu par un autre de la même famille que pour en lancer un nouveau dans une série non encore exploitée.

Ces constatations n'ont pas empêché les chimistes et les pharmacologistes, aidés par les grosses maisons de produits chimiques, d'imaginer un nombre considérable de dérivés des grands produits connus, et les grosses maisons de les exploiter ; mais le plus souvent ces tentatives ont été vouées à un échec, d'autant que les raisons qui motivent le remplacement d'une substance par une autre sont souvent exagérées par ceux qui y ont un avantage.

Nous pourrions nous contenter, par conséquent, d'étudier exclusivement les trois principaux médicaments antipyrétiques. Mais, pour les raisons déjà données, il y a, au contraire, intérêt à connaître le plus grand nombre possible des combinaisons essayées ou, tout au moins, celles qui ont trouvé un emploi en thérapeutique, même si cet emploi a été éphémère. Chacune de ces substances offre, en effet, certaines particularités — qualités ou défauts — dont les premières ont dans une certaine mesure légitimé les espérances que leurs inventeurs avaient fondées sur elles et dont les seconds nous indiquent les obstacles à éviter.

C'est en accumulant les petits détails qu'on pourra sans doute établir un jour quelques lois précises en thérapeutique.

Nous passerons donc en revue les diverses substances aroma-

tiques utilisées ou préconisées comme antipyrétiques, et nous commencerons par les dérivés de l'*aniline*.

Revue des antipyrétiques. — L'aniline agit sur le système nerveux central en abaissant la température et en provoquant la narcose. Mais elle est très toxique et, principalement, son action sur les globules rouges rend son emploi impossible. Sous son influence l'hémoglobine est transformée en méthémoglobine qui est une combinaison d'hémoglobine et d'oxygène trop stable pour pouvoir servir à la respiration des tissus. La dose mortelle est de 0,50 centigrammes par kilogramme d'animal, mais il s'agit là d'une dose qui tue rapidement.

Le blocage de la fonction aminée a pour effet de diminuer considérablement l'action toxique de l'aniline. L'acétylaniline, ou *acétanilide*, ou ANTIFÉBRINE, agit comme l'aniline, mais moins violemment. Comme l'action se manifeste, et en partie seulement, au fur et à mesure du dédoublement en aniline et acide acétique, il n'y a jamais, sauf avec de très fortes doses, assez d'aniline libérée pour provoquer des accidents graves. D'autre part, cette stabilité de l'acétanilide a pour effet important que, dans son passage à travers l'organisme, elle est en partie oxydée sur son noyau et transformée en *acétylparaaminophénol* beaucoup moins toxique que l'aniline.

En même temps que l'acétylparaaminophénol, il se fait du paraaminophénol libre et de l'oxycarbanile qui provient de l'*oxydation du groupe acétylé* avec élimination d'acide carbonique :

$$C^6H^5NHCOCH^3 + O = \underset{\displaystyle |\atop OH}{C^6H^4} - NH.COCH^3$$

$$C^6H^5NH.COCH^3 + 5\,O = C^6H^4 \left\langle {N \atop O} \right\rangle COH + CO^2 + 2\,H^2O$$

Le paraaminophénol et l'oxycarbanile sont enfin éliminés à l'état de combinaisons glycuroniques ou sulfoniques.

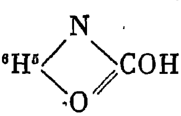
L'acétanilide a été le premier grand succès de l'industrie chimique.

On a essayé de remplacer l'acide acétique par d'autres

acides mais sans aucun résultat pratique. La *formanilide* $C^6H^5NH^2CHO$ est très toxique, car elle est dédoublée très rapidement dans l'organisme.

Au contraire, les dérivés des homologues supérieurs de l'acide acétique sont moins solubles que l'acétanilide, partant moins toxiques, mais aussi moins actifs. Le rapport $\frac{\text{activité}}{\text{toxicité}}$ reste constant.

Nous voyons donc, dès cet exemple, que, du premier coup, on a préconisé le médicament de la série qui semble posséder le plus de qualités.

Par rapport à l'acétanilide, les trois isomères *acétoluides* se comportent différemment dans l'organisme. L'ortho se conduit comme l'acétanilide en donnant CH^3.  , mais n'a aucune espèce d'action sur la température.

Le para non plus, et il donne cependant le paraacétylamidophénol.

Le méta au contraire a une action très nette sur la température, malgré qu'il donne l'acide acétylamidobenzoïque et se comporte donc différemment de l'acétanilide.

Par conséquent, le rapport entre la constitution et l'action est ici difficile à découvrir.

Les combinaisons de l'aniline et des acides peuvent affecter une autre forme et présenter une fonction acide libre comme dans le *phénylglycocolle* ou *phénylglycine*

$$C^6H^5.NH.CH^2CO^2H$$

obtenu en traitant l'aniline par l'acide chloracétique et qui est la matière première de la fabrication de l'*indigo*.

Mais tous les corps préparés dans ce sens sont inactifs. C'est, en effet, une règle assez générale que l'introduction d'une fonction acide dans une molécule diminue considérablement sa toxicité et modifie complètement ses propriétés physiologiques. C'est ainsi qu'un autre dérivé de l'aniline, l'acétanilide sulfonate de soude ou *cosaprine*,

$$C^6H^4\begin{cases}NH.COCH^3\\SO^3Na\end{cases}$$

n'a aucune action et a été presque immédiatement abandonné.

Une classe particulière de dérivés acidylés des amines est celle des *uréthanes*, qui sont les amides de l'éther carbonique.

Le corps représenté par la formule :

$$CO\begin{cases}OC^2H^5\\NH^2\end{cases}$$

est l'éthyluréthane ou uréthane proprement dite.

Euphorine est le nom de la *phényluréthane*,

$$C^6H^5NH.CO^2C^2H^5.$$

C'est un produit peu toxique, tout aussi efficace que l'acétanilide ; mais, ainsi que l'exalgine qui a eu son heure de succès, l'euphorine a dû céder la place à la phénacétine, dont nous allons maintenant nous occuper.

Toutefois, à propos de l'exalgine, il est bon de signaler que la *méthylation* de la fonction aminée augmente notablement la toxicité de l'acétanilide. Nous verrons à l'occasion des travaux de chimiothérapie par l'arsenic l'influence défavorable vraiment curieuse qu'exerce la simple méthylation des dérivés aminés de l'arsenic.

Nous avons dit que l'aniline et ses dérivés étaient oxydés en grande partie en aminophénols par leur passage dans l'organisme et transformés ainsi en produits moins toxiques ayant sensiblement les mêmes propriétés antipyrétiques que l'aniline. Ce n'est toutefois pas à cette constatation qu'est due la découverte de la *phénacétine*, mais à des considérations d'ordre plus pratique et du reste assez curieuses.

C'est en 1887, peu après la découverte des propriétés de l'acétanilide, que *Duisberg*, alors directeur du laboratoire des usines d'Elberfeld et *Hinsberg* eurent l'idée de transformer en produit pharmaceutique 30000 kilogrammes de paranitrophénol, qui s'entassaient sans profit dans des caisses en fer, et qui restaient comme résidus encombrants de la fabrication de la dianisidine.

Le paraaminophénol, tout en étant moins toxique que l'aniline, a tout de même une action assez marquée sur les globules rouges. Par analogie avec l'acétanilide, la première étape vers la phénacétine fut l'*acétylaminophénol*, qui ne réalisa pas le résultat cherché (l'acétylaminophénol étant lui-même toxique pour les globules rouges) quoique constituant un grand progrès sur l'aminophénol. Le remplacement de la fonction phénolique par la fonction éthéroxyde conduisit enfin au résultat.

La méthoxyacétanilide est déjà très supérieure au phénol libre, l'action sur les globules étant presque nulle, l'*activité* antipyrétique beaucoup plus forte, les propriétés narcotiques également. Mais c'est l'*éther éthylique* qui *possède le maximum* de propriétés antipyrétiques, narcotiques, analgésiques jointes à une toxicité moins grande que celle de l'homologue inférieur.

Ainsi, après des recherches qui ne furent pas très longues, Duisberg et Hinsberg parvinrent à préparer la PHÉNACÉTINE *et donnèrent le premier élan à une industrie importante.*

Voyons maintenant les modifications qu'on a fait subir à la phénacétine.

La phénacétine, dérivant d'un aminophénol, contenant par conséquent deux fonctions éminemment propres aux substitutions, on peut s'imaginer le nombre considérable de dérivés qui furent accumulés par les chimistes, encouragés par le succès de la phénacétine et de l'antipyrine.

De ce grand effort, aboutissant à tant de produits nouveaux, la *lactophénine* et le salophène restent les seuls témoins encore valides. Tous les autres ont disparu ou traînent la vie misérable des enfants contrefaits.

Cependant, on doit mettre à part le *phénocolle* et la *dulcine*, le premier parce qu'il semble agir comme la quinine sur les agents même des fièvres infectieuses, et que son action antiseptique marquée pourrait faire de lui le point de départ de recherches de chimiothérapie ; le second pour sa propriété curieuse d'être excessivement sucré.

Comme pour l'aniline, le remplacement de l'acide acétique par les acides homologues inférieurs ou supérieurs n'a donné naissance à aucun produit intéressant. Le *dérivé formique* même

est tout à fait différent de la phénacétine et ne possède qu'une action antipyrétique très peu marquée et, par contre, une action dépressive sur la moelle, qui en fait le meilleur antagoniste de la strychnine.

Les dérivés des oxyacides ont au contraire plus de valeur.

La *lactylphénétidine* ou *lactophénine* est le dérivé le plus employé après la phénacétine. Elle est plus soluble dans l'eau que la phénacétine à cause de son oxhydrile libre, un peu moins antipyrétique, mais plus analgésique et hypnotique. Elle agit aussi un peu plus rapidement à cause de la facilité plus grande avec laquelle elle est dédoublée, propriété qui est caractéristique des dérivés des acides alcools.

On la prépare en chauffant le lactate de phénétidine à 170-180° ou en chauffant la phénétidine avec l'éther lactique.

Si, à la place de l'acide lactique, on emploie l'acide *glycérique*, qui contient deux fonctions alcooliques, le produit qu'on obtient n'a plus aucune action antipyrétique.

L'*amide citrique* de la phénétidine ou *apolysine*,

$$\begin{array}{l} CH^2 - CO^2H \\ | \\ COH - CO^2H \\ | \\ CH^2 - CO.\ NH.\ C^6H^4.\ OC^2H^5 \end{array}$$

contient deux carboxyles libres et est presque sans action.

Enfin on a préparé le *salicylide*,

$$\begin{array}{l} C^6H^4 - CONH.\ C^6H^4OC^2H^5 \\ \quad \diagdown \\ \quad\ OH \end{array}$$

(*qu'il ne faut pas confondre avec le salophène*) et qui, n'étant pas dédoublé dans l'organisme, n'a pas d'action.

A la suite des *amides* viennent se ranger les *uréthanes*, qui sont des amides de l'acide éthylcarbonique.

La *thermodine* ou *acétylphénétidineuréthane*,

$$\begin{array}{l} C^6H^4 - N \begin{cases} COCH^3 \\ CO^2C^2H^5 \end{cases} \\ | \\ OC^2H^5 \end{array}$$

est encore employée, car elle n'est pas dangereuse.

Nous parlerons maintenant des essais qui ont été faits pour rendre la phénacétine plus soluble. Les procédés sont toujours les mêmes : introduction de groupes acides, aminés, glycocolliques, etc.

Les dérivés du glycocolle sont de deux sortes :

L'éthoxyphénylglycocolle,

$$C^6H^4\begin{cases} OC^2H^5 \\ NH.CH^2CO^2H \end{cases}$$

qui n'a pas d'action.

L'*aminoacétylphénétidine* qui est le *phénocolle*,

$$C^6H^4\begin{cases} OC^2H^5 \\ NH.\ CO.\ CH^2NH^2 \end{cases}$$

dont il a déjà été parlé et qui est un bon médicament.

On peut donner le phénocolle sous la forme de base libre ou sous la forme de sels. Dans ce dernier cas, il agit plus rapidement que la phénacétine. Son salicylate est le *salocolle*.

La *dulcine* est l'*éthoxyphénylurée*,

$$C^6H^4\begin{cases} OC^2H^5 \\ NH.\ CO.\ NH^2 \end{cases}$$

qui a un pouvoir sucrant 250 fois supérieur à celui du sucre et n'est employée que pour remplacer la saccharine.

Bien d'autres essais ont été entrepris en partant de la phénétidine, en particulier avec ses combinaisons aldéhydiques, mais ils n'ont abouti à rien de pratique.

Il en est de même de ceux qui ont été faits pour remplacer l'hydrogène de la fonction phénolique de l'aminophénol par un autre radical que l'éthyl. On a ainsi préparé l'acétylanisidine ; l'amyloxyacétanilide ; la propyloxyacétanilide.

Tout récemment on a breveté les dérivés du glycol : R $NHCH^2$ CHOH, mais on n'a pas encore les résultats de l'expérimentation clinique.

Toujours s'appliquent les mêmes règles :

Les dérivés méthylés sont les plus toxiques ; les dérivés éthylés sont les plus narcotiques.

Les homologues supérieurs agissent de moins en moins au fur et à mesure que leur poids moléculaire augmente.

Enfin, on a encore préparé les éthers-sels du paraaminophénol. Le benzoylacétylaminophénol est le type de ces dérivés.

Le seul qui soit resté dans la thérapeutique est le *salophène* ou éther salicylique de l'acétylaminophénol :

$$\underset{\displaystyle |\atop OH}{C^6H^4} - CO^2C^6H^4.\ NH.\ COCH^3$$

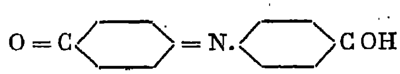
C'est plutôt un *salol* : l'*acétylaminosalol* et il sera étudié avec l'acide salicylique.

Pour finir avec les aminophénols, il faut noter ce qui suit :

1° Les isomères ortho et méta sont plus toxiques que le para.

2° Seuls, parmi les dérivés des aminophénols, ceux qui donnent du paraaminophénol ou ses dérivés simples par oxydation dans l'organisme sont antipyrétiques.

3° L'absorption des antipyrétiques de la série de l'aminophénol se traduit toujours par l'apparition dans l'urine de substances aminées donnant ce que l'on appelle la réaction de l'*indophénol*



Elle se fait en ajoutant à l'urine que l'on veut examiner quelques gouttes de solution de nitrite de soude, puis quelques gouttes d'acide; enfin, on mélange l'urine ainsi traitée à une solution alcaline étendue de naphtol. Il se développe une coloration rouge intense qui vire au bleu violet par addition d'un excès d'acide. La réaction est-elle négative ? on peut presque affirmer que si la substance essayée est de la famille du paraaminophénol, elle n'est pas antipyrétique.

Les aminophénols constituent une zone neutre entre les amines et le phénol. C'est pourquoi nous les avons étudiés avant le phénol.

Parmi les dérivés du phénol, en dehors de l'acide salicylique, il n'y a que l'éther glycérinique qui ait été employé comme antipyrétique analgésique sous le nom d'*antodyne*. Il a pour formule :

$$C^6H^5OCH^2CHOH.\ CH^2OH$$

C'est un antipyrétique surtout analgésique et hypnotique, soluble dans l'eau et à peu près dépourvu d'action toxique. Il est trop tôt pour juger encore de ses effets, mais comme c'est un corps très simple dans une voie toute nouvelle d'antipyrétiques, il est possible qu'on en fera de nombreux dérivés.

Déjà une maison étrangère vient de breveter *l'uréthane* de la *phénolglycérine* et l'uréthane du *phénolglycol*,

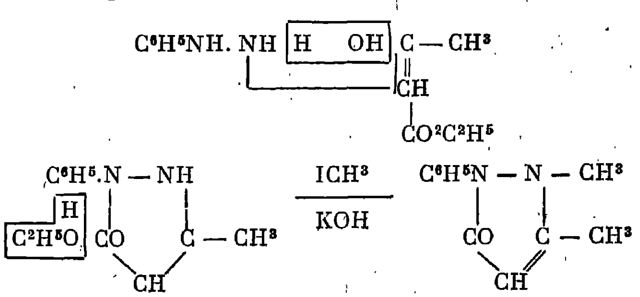
$$C^6H^5OCH^2CHOH.CH^2O\,CONH^2$$
$$C^6H^5OCH^2CH^2OCO\,NH^2$$

une autre, l'acétylaminoantodyne, et on les verra sans doute apparaître un jour sur le marché.

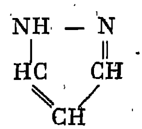
Dérivés des pyrazolones. — L'aniline, traitée par le nitrite de soude en présence d'un acide minéral, donne la *diazoaniline*. Celle-ci, réduite, donne la *phénylhydrazine* (découverte par E. Fischer).

La phénylhydrazine est un poison violent qui détruit les globules rouges avec encore plus d'énergie que l'aniline. Toutes les tentatives faites pour en diminuer la toxicité ont échoué.

La phénylhydrazine chauffée avec l'éther acétylacétique donne la *phénylméthylpyrazolone*, et celle-ci méthylée à l'azote donne l'*antipyrine* ou phényldiméthylpyrazolone.



Le *pyrazol*, qui est la substance mère, a pour formule :



Dans un prochain cours, nous nous étendrons davantage sur la

préparation de l'antipyrine et de ses dérivés. Nous ne nous occuperons aujourd'hui que de son emploi thérapeutique.

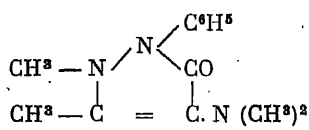
L'antipyrine a d'abord été préconisée comme antipyrétique pur. Ce n'est que plusieurs années après que Germain Sée et Gley reconnurent sa véritable qualité d'analgésique merveilleux qui a assuré son succès triomphal. Aussi, en France, lui a-t-on donné le nom d'*analgésine*.

Un travail pharmacodynamique considérable a été fait sur l'antipyrine, ses dérivés et sur les *pyrazolones*. Mais il est impossible de s'étendre sur ces travaux qui n'apportent aucun éclaircissement à la question de l'influence exercée par des modifications chimiques sur l'action de l'antipyrine : *la formule de l'antipyrine*, de ses isomères, de ses dérivés, n'étant même pas établie avec certitude.

Sauf le *pyramidon*, la *salipyrine* et la *mélubrine*, aucun dérivé de l'antipyrine n'a pu se maintenir en thérapeutique.

Le *pyramidon* ou *amidopyrine* est la *diméthylaminoantipyrine*. On le prépare en méthylant l'aminoantipyrine.

Le pyramidon est plus toxique que l'antipyrine et plus actif. Il a pour formule :



La *mélubrine* est un dérivé de l'aminoantipyrine très soluble dans l'eau ; c'est l'aminoantipyrine méthanesulfonate de soude.

Il nous reste à dire quelques mots des *phénylsemicarbazides*, dont les deux représentants employés sont : la *cryogénine* et la *marétine*.

La cryogénine est la *benzamidosemicarbazide* :

$$C^6H^4 \begin{cases} CONH^2 & (3) \\ NH\ NH.\ CONH^2 & (1) \end{cases}$$

La marétine, la *tolysemicarbazide* :

$$C^6H^4 \begin{cases} CH^3 \\ NH - NH.\ CONH^2 \end{cases}$$

La cryogénine Lumière est un très bon produit dont l'action

antipyrétique s'établit lentement et dure longtemps sans phénomènes accessoires.

La marétine n'a aucun intérêt thérapeutique et son emploi a donné lieu à de nombreux accidents.

Tous les médicaments dont nous venons de parler agissent sur le *symptôme* de la fièvre.

La quinine, l'acide salicylique agissent en outre sur les agents directs de certaines maladies :

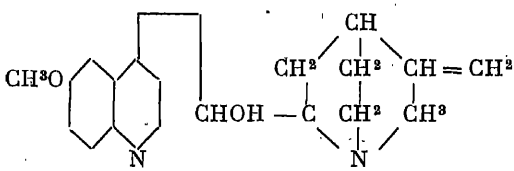
La quinine sur la malaria ;

L'acide salicylique sur le rhumatisme articulaire.

QUININE

Il y a plus de cinquante ans qu'on connaît l'action de la quinine sur les paramécies de l'infusion du foin. Déjà à la dose de 1/400, elles sont immédiatement tuées et, à la dose de 1/2000, elles sont rendues immobiles (*Bioch. Z. f. med. Wiss.*, 1867, 310). Mais ce n'est que depuis la célèbre découverte de Laveran en 1880 que l'on a pu étudier systématiquement l'action de la quinine sur l'agent infectieux de la maladie.

D'après les derniers travaux, la quinine a la formule suivante :



C'est donc un aminoalcool dérivé de la quinoléine et d'un noyau spécial formé par la juxtaposition de deux noyaux pipéridiniques.

La partie quinoléine contient une fonction éther oxyde de phénol.

Le phénol correspondant est la *cupréine.*

La quinine est donc l'éther méthylique de la cupréine.

Il y a deux moyens d'orienter les recherches.

On peut partir de la quinine elle-même et essayer de renforcer son action par les procédés variés habituels.

On peut partir de la quinoléine et, par des additions successives, la rendre plus active.

Les deux voies ont été suivies.

Quand on ne connaissait pas encore l'agent de la malaria, on se préoccupait beaucoup de préparer des dérivés de la quinine d'un emploi commode, soit en rendant ses sels plus solubles, soit en les privant de leur amertume.

La solubilité s'obtient en utilisant d'autres sels que le sulfate, par exemple le chlorhydrate en présence d'uréthane, ou mieux le *formiate* qui est actuellement très employé en France.

L'insipidité s'obtient en préparant des dérivés insolubles de la quinine.

La base quinine elle-même est fort peu soluble et presque insipide, et on pourrait parfaitement l'employer. Mais le produit qui a eu le plus de vogue, c'est l'*euquinine* ou *éthylcarbonate de quinine* qui se prépare en traitant la quinine par le chlorocarbonate d'éthyle en présence de benzène. On obtient ainsi le chlorhydrate de l'euquinine qu'on traite par l'ammoniaque.

L'euquinine est tout à fait insipide à l'état de base, mais, à l'état de sel, elle est très amère.

C'est aussi le cas du carbonate de quinine ou *aristoquinine* qui se prépare en faisant agir le phosgène sur la quinine.

On ne connaît encore qu'un seul dérivé de la quinine qui soit soluble dans l'eau, tout à fait neutre et insipide, c'est l'*arséno-benzoylquinine* sodique (Ochslin).

$$C^6H^4\left\langle\begin{array}{l}ASO^3NaH^2\\CO^2 — \text{quinine.}\end{array}\right.$$

Depuis que la technique de la chimiothérapie s'est précisée, on a étudié la quinine à un autre point de vue, et on a essayé d'augmenter beaucoup son pouvoir antiseptique, de façon à ce qu'elle puisse agir, non seulement sur la malaria, mais dans les infections microbiennes contre lesquelles jusqu'ici la chimie thérapeutique avait échoué.

Des essais ont été entrepris il y a quelques années par Morgenroth et ont abouti à l'*optoquinine*, ou éthylhydrocupréine.

Déjà Grimaux avait préparé les homologues de la quinine, (l'éthyl, la propyl) qui sont beaucoup plus actifs que la quinine. Malheureusement, la cupréine naturelle est très rare et on ne peut pas, d'autre part, passer de la quinine à la cupréine par simple

déméthylation, car il se fait, paraît-il, un isomère de la cupréine : l'*apoquinine*.

Si on réduit la quinine, l'hydrogène se fixe sur la double liaison et l'on obtient l'*hydroquinine*.

L'hydroquinine, comme la quinine, perd facilement le groupe méthyle par chauffage avec l'acide chlorhydrique (20 p. 100) à 150° mais elle ne s'isomérise pas et il se fait ainsi de l'hydrocupréine.

Enfin, l'hydrocupréine traitée par le sodium et le bromure d'éthyle donne l'éthylhydrocupréine ou OPTOQUININE.

L'optoquinine agit sur le microbe de la pneumonie, mais il est encore trop tôt pour être fixé d'une manière définitive, les essais ayant été interrompus par la guerre (1).

Les autres dérivés sont *l'amyl hydrocupréine* ou EUCUPINE, l'isooctylhydrocupréine ou VUZINE. Cette dernière est un antiseptique puissant qui a été très employé en Allemagne dans le traitement des plaies de guerre. Il a la propriété d'agir sur les microbes, même en présence des liquides de l'organisme, avec autant d'intensité que dans le sérum physiologique.

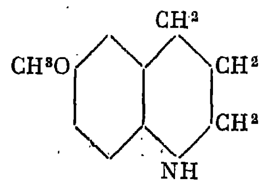
Des recherches ont également été entreprises en partant de la quinotoxine (*eucupinotoxine*), acétone correspondant à la quinine.

Le passage de la fonction alcool à la fonction cétone renforce notablement l'action antiseptique.

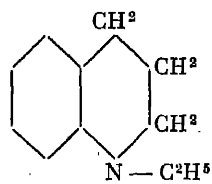
La seconde méthode pour l'étude chimiothérapique de la quinine, c'est la méthode que l'on peut appeler centrifuge, c'est-à-dire celle qui procède d'un noyau simple et qui y ajoute progressivement des fonctions et des chaînes plus compliquées.

Tout au début de l'ère des médicaments synthétiques, on s'est posé le problème de remplacer la quinine par des corps plus simples de la série quinoléique ; mais, si on a réussi, dans une certaine mesure, à trouver ainsi de bons antipyrétiques, les corps obtenus n'avaient acune action sur l'agent de la malaria. On peut citer parmi les corps qui ont ainsi trouvé quelque emploi, la *thalline*, ou tétrahydroquinanisol ;

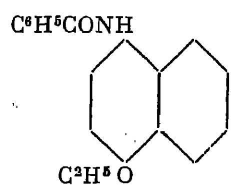
(1) Il semble toutefois que l'optoquinine n'ait pas légitimé les espérances; elle aurait donné lieu à beaucoup de troubles oculaires (comme l'atoxyl).



La *kairoline*, tétrahydroéthylquinoléine :



La *kairine*, tétrahydroéthyloxyquinoléine.
L'*analgène*, benzoylaminoéthoxyquinoléine :



qui sont comme on le voit, très proches parents de la phénacétine.

Ces substances ont été abandonnées. Mais, tout récemment, M. Kaufmann, élève de M. Pictet, a pris une série de brevets sur des dérivés aldéhydiques de la quinoléine qui servent de matière première à des alcools quinoléiques et semblent indiquer une orientation nouvelle de la chimie des quinoléines appliquées à la thérapeutique.

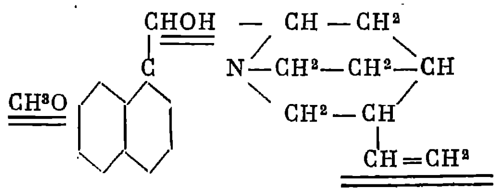
En résumé, dans la quinine, en dehors des substitutions dans les noyaux, il y a quatre fonctions sur lesquelles peuvent s'exercer les modifications chimiques :

La fonction éthylénique.

La fonction étheroxyde.

La fonction alcoolique (quinotoxine, réduction de quinotoxines).

La fonction aminée.



Dans les travaux ayant abouti à l'optochine, des changements à la quinine ont été apportés à la fonction éthylénique, à la fonction étheroxyde, et, tout récemment, à la fonction alcoolique (quinotoxine). Il y a encore des changements considérables à effectuer. Mais les études de chimie thérapeutique sont extrêmement longues et on ne peut pas s'attendre à des résultats immédiats.

ACIDE SALICYLIQUE

Nous abordons maintenant la question de l'acide salicylique et de ses dérivés.

L'acide orthooxybenzoïque ou salicylique a été découvert par Piria en 1838 en oxydant l'aldéhyde salicylique. La synthèse industrielle a été réalisée par Kolbe en 1877 et marque une date dans l'histoire de l'industrie chimique. Encore aujourd'hui on emploie le procédé de Kolbe, plus ou moins modifié.

La fabrication de l'acide salicylique se fait en chauffant le phénate de soude dans un courant d'acide carbonique entre 180 et 200°.

Une partie du phénol n'entre pas en réaction.

$$2\,C^6H^5ONa + CO^2 = C^6H^4\begin{cases} ONa \\ CO^2Na \end{cases} + C^6H^5OH$$

D'après la modification importante apportée par Schmidt, on chauffe en autoclave à 130° le carbophénate de sodium obtenu en faisant passer l'acide carbonique sur le phénol sodé. Dans ces conditions, c'est-à-dire sous une pression d'acide carbonique, la réaction est intégrale,

$$C^6H^5 - OCO^2Na = C^6H^4\begin{cases} OH \\ CO^2Na \end{cases}$$

et on obtient le salicylate de soude.

L'acide est mis en liberté par un acide minéral.

Dans l'industrie on le purifie par sublimation dans d'énormes appareils de plusieurs mètres de hauteur, dans lesquels on peut sublimer par jour quelques tonnes d'acide salicylique.

Ces installations sont extrêmement coûteuses ; comme le prix normal de l'acide salicylique est très bas, il est difficile de lutter contre les industriels qui ont déjà payé toute leur installation.

Nous ne parlerons pas des autres méthodes pour préparer l'acide salicylique. Ce sont des méthodes générales qui ne sont jamais employées : diazotation de l'acide anthranilique, etc...

Ce qu'il faut retenir, *c'est que si l'on prend du phénate de potasse au lieu de phénate de soude, il se fait le paraxybenzoate de potasse au lieu de salicylate.*

La méthode de Kolbe, modifiée par Schmidt, est donc la meilleure et on ne voit pas quelle amélioration on pourrait y apporter, sinon en simplifiant la fabrication du phénate alcalin.

Il paraît justement, d'après un procédé breveté ces dernières années, qu'on peut éviter la préparation du phénate en traitant par le gaz CO^2 le *mélange de phénol* et de carbonate de *potasse.*

Action de acide salicylique. — L'acide salicylique empêche le développement des germes à la dose de 1 p. 1000.

La fermentation par la levure de bière est arrêtée par des doses de 0,10 p. 1000.

L'acide salicylique a la propriété d'augmenter le pouvoir antiseptique du sucre et du sel.

La coagulation du lait est empêchée pendant trois à quatre jours par des doses de 0,50 pour 1000.

L'acide salicylique passe dans le sang à l'état de salicylate de soude et il y circule longtemps sans avoir d'affinités particulières pour un organe déterminé ; c'est peut-être sa caractéristique la plus marquée.

L'acide salicylique diminue considérablement l'élimination du sucre chez les diabétiques.

Ajouté à une solution saturée, fraîchement préparée, d'acide urique dans le carbonate de soude, il empêche la précipitation d'urate de soude.

Il dissout, d'autre part, les urates déjà formés.

Toutes ces propriétés expliquent ses emplois divers.

Mais l'action la plus intéressante de l'acide salicylique est celle qu'il exerce sur le rhumatisme articulaire aigu.

L'action du salicylate de soude sur le rhumatisme articulaire aigu est encore obscure pour la raison qu'on ne connaît pas l'agent de cette maladie, qu'on soupçonne seulement être un microbe et non un protozoaire.

Or, les médicaments qui agissent spécifiquement contre les microbes sont très rares. A vrai dire, même, on n'en connaît pas. Comme ni l'acide salicylique, ni encore moins le salicylate de soude ne sont des antiseptiques énergiques, il faut admettre qu'il se fait dans l'organisme des produits d'addition ou de décomposition de l'acide salicylique ayant une action spécifique sur l'agent de la maladie.

Une autre explication très plausible est la suivante :

Le salicylate de soude circule très facilement dans le sang et n'y est pas décomposé par l'acide carbonique car ce dernier ne s'y trouve pas sous une pression suffisante. Mais, au niveau des foyers infectés, sièges d'une oxydation très intense, la tension de l'acide carbonique est très grande et atteint trois à quatre fois celle du sang. Cette concentration suffit, peut-être, pour libérer l'acide salicylique dont l'action, plus énergique que celle du salicylate de soude, peut ainsi s'exercer au niveau même de l'infection.

Un fait qui pourra peut-être avoir son utilisation un jour pour expliquer l'action de l'acide salicylique, c'est que le salicylate de soude peut traverser les membranes grasses, en petite quantité il est vrai, mais très nettement, et il se comporte ainsi dans une certaine mesure comme un hypnotique.

Enfin, un caractère important de l'acide salicylique est à noter. Des trois isomères oxybenzoïques, seul l'acide salicylique a une action sur le rhumatisme. Or, c'est celui des trois qui est le plus *acide*.

Tandis que le coefficient de dissociation du salicylate de soude est 0,102, celui des isomères para et méta est respectivement de 0,00286 et de 0,00862.

Comme terme de comparaison, celui du benzoate de soude est de 0,00600.

Dérivés de l'acide salicylique. — L'acide salicylique libre a une action caustique très prononcée qui se traduit, quand on l'absorbe, par des nausées, la perte de l'appétit, etc.

Le salicylate de soude, étant en partie décomposé dans l'estomac, peut donner naissance aux mêmes symptômes.

On doit donc considérer comme un très grand progrès dans la thérapeutique par l'acide salicylique la découverte de substances qui mettent cet acide en liberté exclusivement dans l'intestin, comme le salol, le salophène, l'aspirine, etc.

Nous allons passer rapidement ces corps en revue.

Le *salol* est l'éther salicylique du phénol. Il n'est pas saponifié par le suc gastrique et est dédoublé au contraire facilement par la bile et le suc pancréatique.

Il se prépare en chauffant deux molécules d'acide salicylique, deux molécules de phénol et une molécule de $POCl^3$ à 120°.

Dans l'industrie on remplace l'oxychlorure de phosphore par l'oxychlorure de carbone, qui est beaucoup meilleur marché, et on chauffe, sous pression, l'oxychlorure avec un mélange de salicylate de soude et de phénate de soude.

Enfin, l'acide salicylique chauffé à 160-240° se transforme en salol, une molécule de cet acide donnant du phénol par perte de CO^2.

Le *bétol* est le salicylate de naphtol.

Un dérivé du salol dont nous avons déjà parlé est le *salophène* qu'on obtient en traitant l'acétylaminophénol par l'acide salicylique en présence de benzol et de $POCl^3$.

L'*aspirine* est connue depuis très longtemps, ayant été découverte par Gerhardt presque en même temps que l'acétanilide. Mais c'est beaucoup plus tard qu'on a songé à l'employer pour remplacer l'acide salicylique. C'est surtout un antipyrétique analgésique.

Dans l'hyperthermie expérimentale par piqûre au voisinage du corps strié, l'aspirine (à petite dose) amène un abaissement de température considérable comme les antipyrétiques les plus énergiques et hors de proportion avec ce que donne l'acide salicylique. Il y a donc là encore un mystère, car, *in vitro*, l'aspirine est très facilement dédoublée en acides salicylique et acétique.

L'aspirine se prépare en chauffant l'acide salicylique avec l'anhydride acétique à 170°, et en le traitant par le chlorure d'acétyle en présence de pyridine.

Aucun autre dérivé de l'aspirine n'a pu la remplacer, sauf, en ces derniers temps, son sel de soude ou de chaux.

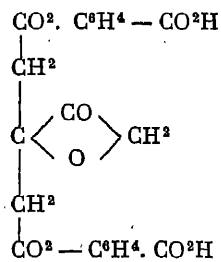
Les autres éthers de l'acide salicylique sont de deux sortes : ceux qui sont solides et s'emploient à l'intérieur, ceux qui sont liquides et s'emploient en badigeonnages, les salicylates liquides ayant la propriété de passer dans le sang par la peau.

Les dérivés solides sont :

Le *diplosal* ou éther salicylsalicylique :

$$C^6H^4\left\langle\begin{array}{l}OH\\ COOC^6H^4CO^2H\end{array}\right.$$

La *novaspirine* ou méthylène anhydrocitrylsalicylique :



La *diaspirine*, éther succinylsalicylique :

$$\begin{array}{l}CO^2 - C^6H^4.\ CO^2H\\ |\\ CH^2\\ |\\ CH^2\\ |\\ CO^2 - C^6H^4.\ CO^2H\end{array}$$

La *benzosaline*, benzoylsalicylate de méthyle :

$$C^6H^4\left\langle\begin{array}{l}OCOC^6H^5\\ CO^2CH^3\end{array}\right.$$

Le *glycosal*, salicylate de glycérine :

$$C^6H^4\left\langle\begin{array}{l}CO^2CH^2CHOH - CH^2OH\\ OH\end{array}\right.$$

Le *salacétol*, salicylacétone :

$$C^6H^4\left\langle\begin{array}{l}CO^2.\ CH^2 - CO - CH^3\\ OH\end{array}\right.$$

Les dérivés liquides sont également très nombreux. Il doivent traverser facilement la peau, n'être pas irritants et n'avoir pas d'odeur désagréable ou trop tenace.

Le plus anciennement connu est le salicylate de méthyle dont l'odeur est très forte.

Le salicylate d'amyle est vendu sous le nom d'*ulmarène*.

Parmi les derniers employés, les meilleurs paraissent être le *spirosal* et l'*algolane*.

Le *spirosal* est le salicylate de glycol :

$$C^6H^4\left\langle\begin{array}{l}CO^2CH^2.\ CH^2OH\\ OH\end{array}\right.$$

L'*algolane*, l'éther salicylique du dioxyisobutyrate de propyle :

$$C^6H^4\left\langle\begin{array}{l}CO^2CH^2.\ \underset{\displaystyle CH^3}{\underset{|}{COH}} - CO^2C^3H^7\\ OH\end{array}\right.$$

Nous citerons enfin :

Le *mésotan*, qui est très irritant, est l'éther méthoxyméthylique de l'acide salicylique :

$$C^6H^4\left\langle\begin{array}{l}OH\\ CO^2CH^2 - O - CH^3\end{array}\right.$$

Le *salène*, mélange d'éthers salicylglycoliques (éthylique et méthylique) :

$$C^6H^4\left\langle\begin{array}{l}CO^2CH^2.\ CO^2C^2H^5\,(CH^3)\\ OH\end{array}\right.$$

Le *salit*, salicylate de bornyle, etc.

QUATRIÈME LEÇON

PRÉPARATION DE L'ANTIPYRINE

L'antipyrine se prépare en méthylant le produit de la condensation de la phénylhydrazine avec l'éther acétylacétique.

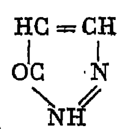
Tel est le principe.

En pratique, ce n'est pas aussi simple, et, cette préparation ne peut être menée à bonne fin sans une connaissance parfaite de la théorie.

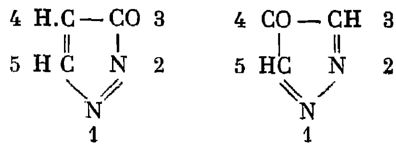
Le chapitre des pyrazolones est du reste un des plus intéressants de la chimie organique par la variété des réactions et des transpositions moléculaires et parce qu'il est vraiment l'œuvre d'excellents ouvriers de la chimie, parmi lesquels il faut citer *Knorr* et *Michaelis*.

Au point de vue didactique, il est assez difficile de bien présenter toutes les réactions, tellement elles sont multiples; nous ne choisirons que celles qui intéressent directement la fabrication de l'antipyrine.

La pyrazolone la plus simple est un dérivé oxygéné du pyrazol; elle a pour formule :



L'oxygène peut occuper deux positions :

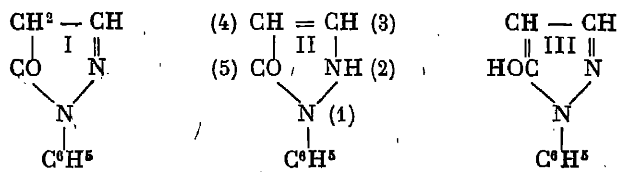


Le numérotage des positions est fait en partant d'un des azotes auquel on donne le n° 1, puis en faisant le tour du noyau en passant par l'autre atome d'azote.

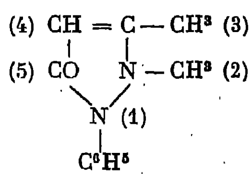
C'est toujours l'atome d'azote substitué qui porte le n° 1.

Nous ne nous occuperons que des pyrazolones 5 auxquelles appartient l'antipyrine.

La phénylpyrazolone 5 peut avoir trois formes :



L'antipyrine étant la 1 phényl 2-3 diméthylpyrazolone, elle possède par conséquent le noyau II.



Elle peut avoir plusieurs isomères, suivant la position des fonctions méthylées, de l'oxygène, des doubles liaisons, mais nous ne nous en occuperons pas, malgré tout l'intérêt qui s'y attache.

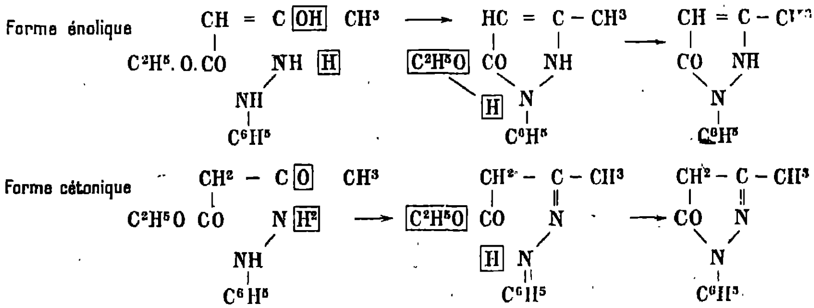
Suivons maintenant pas à pas la préparation de l'antipyrine.

Nous *condensons, pour commencer, la phénylhydrazine avec l'éther acétylacétique* sans solvant ou en présence de solvants neutres.

La condensation se fait en deux phases; l'une correspond à un départ d'eau; l'autre correspond à un départ d'alcool.

La première se fait à froid, la seconde se fait surtout à chaud.

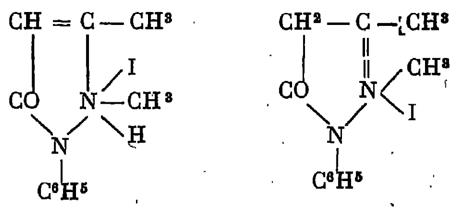
L'acétylacétate d'éthyle peut réagir sous deux formes, la forme énolique, la forme cétonique (1).



Telles sont deux formes possibles de la première phase de la réaction.

Dans la deuxième phase, il y a perte d'alcool et formation de la *phénylméthylpyrazolone.*

L'action de l'iodure de méthyle sur chacune de ces formes donnerait les produits suivants :



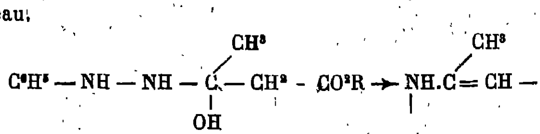
L'action de la soude sur ces iodométhylates fournit l'antipyrine, mais, si l'on admet la deuxième formule, avec en plus une transposition de la double liaison.

La formation de l'antipyrine s'explique donc mieux quand on admet la forme énolique de l'éther acétylacétique.

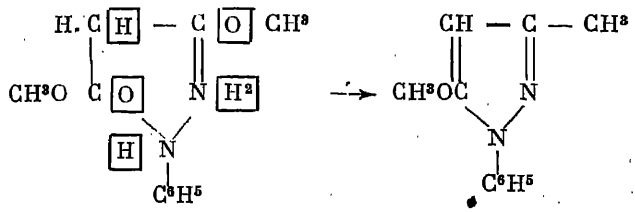
Voilà ce qui se passe quand on opère la condensation de l'éther acétylacétique et de la phénylhydrazine sans dissolvant ou dans un dissolvant neutre.

Si on opère la condensation en *milieu acide*, la réaction n'est

(1) On peut admettre une autre forme, celle d'un produit d'addition, perdant ensuite de l'eau.

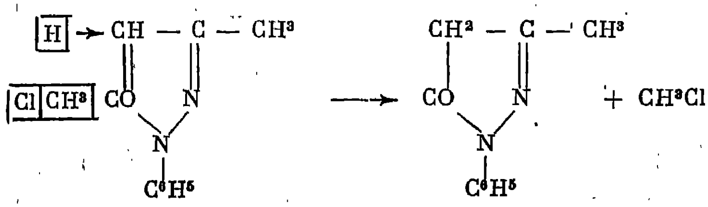


pas du tout la même, du moins dans la deuxième phase, et il se fait, si on part de l'acétylacétate de méthyle, par exemple, la méthoxyméthylpyrazolone :

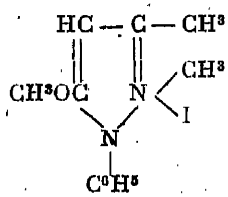


La condensation se fait donc dans ce cas *avec départ de deux molécules d'eau.*

Si l'on chauffe ce dérivé avec HCl, il perd CH^3 à l'état de CH^3Cl et donne la phénylméthylpyrazolone identique à celle qu'on obtient par condensation en milieu neutre.



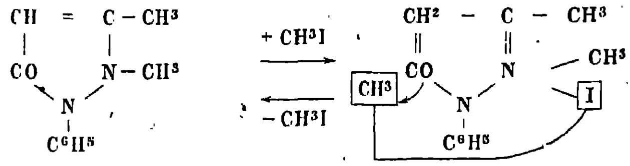
La méthoxypyrazolone se combine à l'iodure de méthyle pour donner le dérivé méthylé à l'azote.



Iodométhylate de méthoxyphénylméthylpyrazolone.

Ce produit d'addition se forme également quand on traite l'*antipyrine à chaud par l'iodure de méthyle.*

C'est une réaction des plus curieuses, qui suppose un équilibre très instable du noyau pyrazolonique, puisqu'il se fait deux doubles liaisons avec déplacement de l'une des deux.



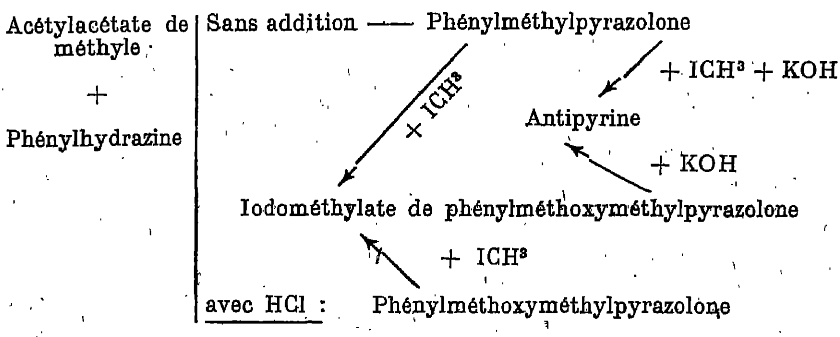
Antipyrine Méthoxyantipyrine

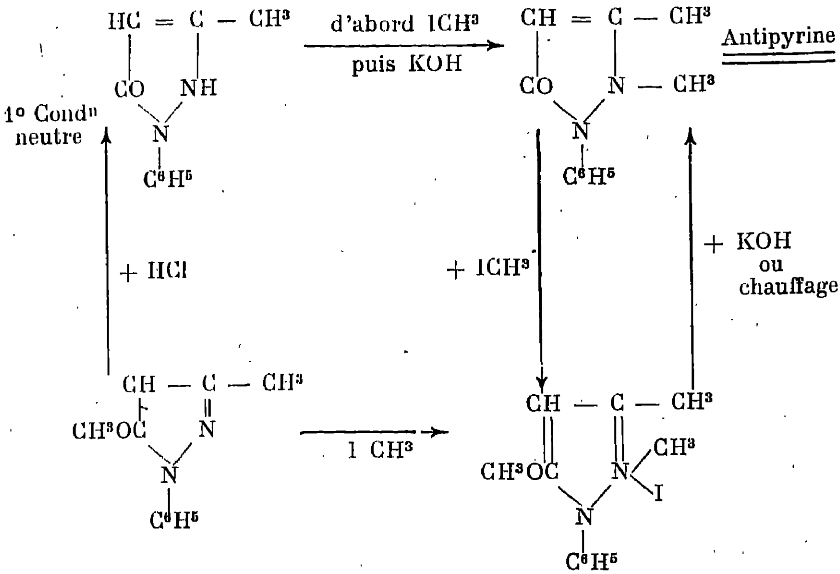
Le corps que l'on obtient est un iodure d'ammonium quaternaire. Vous savez que ces iodures sont très stables d'ordinaire vis-à-vis des alcalis : ainsi, pour donner un exemple, l'iodure de tétraméthylammonium $(CH^3)^4$ N-I peut être chauffé avec de la potasse concentrée sans être décomposé. Au contraire, la base correspondante, ou hydrate de tétraméthylammonium, déplace la potasse de ses sels. Pour décomposer les iodures d'ammonium quaternaires, il faut faire intervenir l'hydrate d'argent.

Or, les dérivés d'addition quaternaires de la méthoxyantipyrine se comportent d'une façon différente et, par ébullition avec les alcalis, perdent de l'iodure de méthyle et régénèrent l'antipyrine. Bien mieux, il n'est pas nécessaire de chauffer avec la soude et le seul chauffage à sec fait partir l'iodure de méthyle par une réaction inverse de celle qui a donné naissance à l'iodure quaternaire.

Par conséquent, *qu'on fasse la condensation de la phénylhydrazine* avec l'éther acétylacétique *en milieu acide ou en milieu neutre, on peut, dans les deux cas, arriver à l'antipyrine.*

Nous pouvons résumer ce que nous venons de dire dans les tableaux suivants :





2° Condensation en milieu acide. Iodure de méthylantipyrine.

La phénylméthylpyrazolone et la phényléthoxyméthylpyrazolone pouvant être les produits intermédiaires de la fabrication de l'antipyrine, il est nécessaire de connaître leurs propriétés essentielles.

La phényléthoxyméthylpyrazolone cristallise de la ligroïne en grosses tablettes incolores, fondant à 38°5, solubles dans les acides et *insolubles dans les alcalis*.

La phénylméthylpyrazolone cristallise au sein de l'alcool ou de l'eau et fond à 127° ; elle est insoluble dans l'éther et peu soluble dans l'eau froide.

Elle se dissout à la fois dans les acides et les alcalis et donne des sels caractéristiques avec certains métaux lourds, en particulier avec l'argent. Le sel d'argent est un sel diacide :

$$Ag\ (C^{10}H^{9}ON^{2}) + C^{10}H^{10}ON^{2}$$

La phénylméthylpyrazolone se comporte donc dans ses principales réactions comme si elle avait une forme énolique, mais d'autres réactions s'expliquent mieux par la forme cétonique. Elle est donc tout à fait comparable à l'éther acétylacétique.

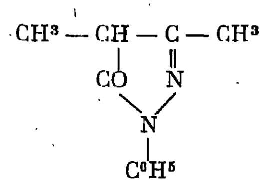
C'est ainsi que la condensation de la phénylméthylpyrazolone avec les aldéhydes ne se comprend qu'avec la forme cétonique. La forme énolique par contre fait mieux comprendre la formation de l'antipyrine par méthylation et la solubilité dans les alcalis de la phénylméthylpyrazolone.

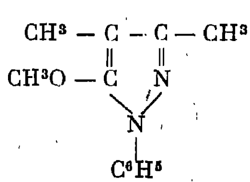
Voyons maintenant d'un peu plus près la deuxième étape de la préparation de l'antipyrine.

Méthylation. — La méthylation de la phénylméthylpyrazolone par l'iodure de méthyle donne donc l'iodhydrate d'antipyrine que les alcalis transforment en antipyrine.

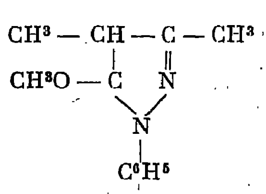
Mais si, comme on le fait souvent pour les méthylations ordinaires, on opère en présence de soude, la méthylation va beaucoup plus loin ou se fait dans un sens différent et l'on obtient six dérivés, dont deux diméthylés (parmi lesquels est l'antipyrine) et trois triméthylés.

Il est inutile de donner la formule de tous ces corps, mais seulement de deux d'entre eux, pour fixer dans votre esprit la complexité du problème.





Si on se sert pour la méthylation de *diazométhane* en solution méthylalcoolique, on obtient exclusivement le dérivé méthoxylé :



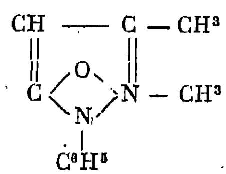
Le *sulfate de méthyle* fournit le même dérivé méthoxylé en pré-

sence de méthylate de sodium et *donne au contraire l'antipyrine* en présence de soude et d'alcool *méthylique aqueux*.

Toutes ces explications ne sont pas inutiles et, au surplus, nous n'exposons qu'une faible partie des observations qui ont été faites sur les pyrazolones.

Les chimistes industriels doivent connaître admirablement leur chimie, mieux même que ceux qui travaillent dans les laboratoires scientifiques, car une erreur de leur part a des conséquences très grandes. D'après ce que nous avons dit, on voit le résultat désastreux qu'on obtiendrait si on méthylait la phénylméthylpyrazolone en présence de soude ou si, ayant fait la condensation de la phénylhydrazine avec l'éther acétylacétique en présence d'acide, on ne savait pas comment passer à l'antipyrine avec le dérivé méthoxyle.

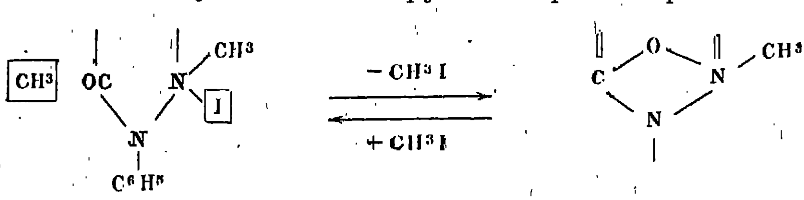
Dans le dernier cours nous avons dit que la formule de l'antipyrine était discutée. Michaelis, en effet, défend une formule spéciale à laquelle on donne le nom de phénolbétaïnique :



et qui explique mieux que la formule cétonique la plupart des réactions de l'antipyrine.

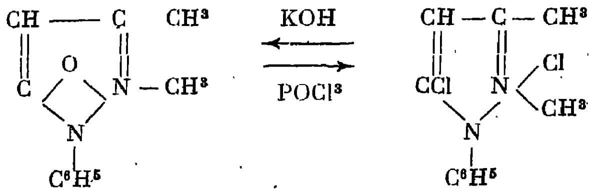
D'abord son extrême solubilité par rapport à l'insolubilité de la phénylméthylpyrazolone, solubilité toute naturelle si on admet un ammonium quaternaire.

Puis la méthylation de l'antipyrine est plus compréhensible

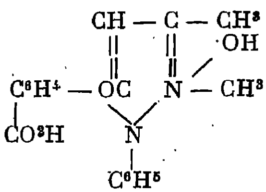


aussi bien que le retour à l'antipyrine par simple chauffage de l'iodométhylate.

L'action de $POCl^3$ s'explique également mieux :

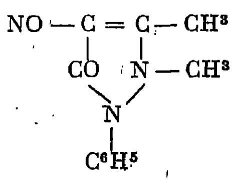


Enfin, un des dérivés de l'antipyrine le plus employé : la salipyrine, n'est pas un sel ordinaire de l'antipyrine et, pour des raisons sur lesquelles nous n'avons pas le temps de nous étendre, on le considère comme un dérivé de la fonction phénolique de l'acide salicylique :



L'antipyrine donne facilement des produits de substitution avec Br, I, NO^2H, Hg, les aldéhydes. Elle contient un hydrogène très facilement remplaçable.

La nitrosoantipyrine :



est la matière première pour la fabrication de la diméthylamino-antipyrine ou *pyramidon* et de la *mélubrine* ou sulfoxyméthylate d'aminoantipyrine.

Le dérivé avec l'aldéhyde formique ou méthylène antipyrine sert pour le dosage de l'antipyrine, ainsi que le dérivé iodé. La combinaison avec l'aldéhyde trichloréthylique ou chloral est un hypnotique connu sous le nom *d'hypnal*, etc...

Pyramidon. — Le *pyramidon* s'obtient en réduisant la nitrosoantipyrine par le zinc et le bisulfite de soude, ou, mieux encore,

par le bisulfite de soude seul, ce qui donne la phényldiméthylsulfaminopyrazolone, laquelle, traitée par le sulfate de méthyle, fournit directement le pyramidon.

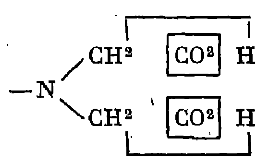
Dans le cas où on passe par l'aminoantipyrine, on l'isole à l'état de combinaison avec la benzaldéhyde (1), combinaison qu'il est facile d'avoir tout à fait pure et qui est insoluble dans l'eau.

L'aminoantipyrine peut être méthylée par l'iodure ou le bromure de méthyle, ou mieux par le sulfate. Ces procédés de méthylation donnent parfois un mauvais rendement parce qu'il se fait des sels d'ammoniums quaternaires. Aussi a-t-on cherché des méthodes pour une méthylation plus quantitative. Un bon procédé est le suivant :

L'aminoantipyrine est traitée par l'acide chloracétique qui donne l'acide aminoantipyrine diacétique

$$—\, NH^2 + 2\, Cl\, CH^2\, CO^2H = —\, N\begin{cases} CH^2 — CO^2H \\ CH^2 — CO^2H \end{cases}$$

qu'on chauffe en autoclave à 120° avec de l'acide chlorhydrique. L'acide perd 2 CO^2 et donne le pyramidon :



(1) Cette combinaison est si peu soluble que M. Tiffeneau en a fait la base d'une méthode de dosage de la benzaldéhyde.

CINQUIÈME LEÇON

HYPNOTIQUES

Classification. — La classification des hypnotiques paraît être la chose la plus importante qui puisse être faite, en l'état actuel des choses, si l'on veut orienter des recherches personnelles dans ce domaine, et saisir quelques-unes des lois qui régissent les propriétés hypnotiques du seul point de vue de leur constitution chimique.

On les divise d'habitude en trois groupes :

Les hypnotiques à fonction aldéhydique ou cétonique ;

Les hypnotiques à fonctions halogènes ;

Les hypnotiques alcoylés.

Cette classification préconisée par Frankel dans son livre bien connu ne semble pas très bonne. Elle a l'inconvénient d'être à la fois imprécise et peu souple. D'autre part, en l'adoptant, on est obligé de mettre le chloral en même temps dans le premier groupe et dans le deuxième ; de séparer les amides simples des amides halogénés, etc.

La propriété hypnotique, comme nous le verrons plus tard, est due principalement à des qualités physiques particulières, communes à des corps de constitution très différente. On peut donc rencontrer des hypnotiques dans n'importe quelle famille de la chimie organique aux seules conditions principales suivantes :

1° Ils ne peuvent contenir des fonctions acides vraies ou

basiques, ou, s'ils les contiennent, elles ne doivent pas être trop accusées (1).

2° Ils doivent avoir un certain degré de stabilité.

3° Ils ne doivent pas être trop solubles dans l'eau, sinon ils doivent être solubles dans l'éther et dans l'huile en proportions plus grandes que dans l'eau.

Contrairement à ce qui se passe avec les antipyrétiques, les hypnotiques appartiennent surtout à la série grasse. Mais cela tient à ce fait que les premiers hypnotiques trouvés étant des représentants de cette série, les recherches ultérieures se sont cristallisées autour d'eux.

Cependant pour beaucoup de corps à propriétés hypnotiques, il y a un tel renforcement de cette propriété par le passage de la série grasse à la série aromatique qu'il n'est pas douteux que d'excellents hypnotiques pourront être trouvés également dans la série aromatique à côté du luminal, de l'hypnone et du nirvanol.

Il semble que le meilleur moyen de classer les hypnotiques est de prendre toutes les familles principales de la chimie et de voir si, dans chacune d'elles, il se rencontre des substances employées ou préconisées comme hypnotiques ; puis, pour les familles qui en contiennent, d'établir l'échelle de la puissance narcotique, autant tout au moins qu'on la connaît.

Mais avant de commencer cette classification, nous devons établir une première division :

On distingue les *anesthésiques généraux* des *hypnotiques*.

Les *anesthésiques généraux* sont ceux qui provoquent à la fois la cessation de la douleur et des mouvements réflexes, qui amènent la narcose, laissant intactes, naturellement, les fonctions respiratoires et les centres vaso-moteurs.

Ils se subdivisent eux-mêmes en deux groupes :

Les anesthésiques volatils qui sont administrés par inhalations.

Les anesthésiques non volatils.

Les premiers, dont le type est le chloroforme, sont caractérisés par ce fait que leur action est totale, mais de courte durée et elle

(1) Le véronal, le luminal se dissolvent dans les alcalis, mais ce ne sont pas des acides vrais.

cesse rapidement quand le patient n'est plus soumis aux inhalations.

Après un premier stade d'excitation, le malade qu'on endort commence par perdre la notion du monde extérieur ; les mouvements cessent, même les réflexes, mais la perte de la sensibilité débute presque aussitôt et elle est presque complète, alors qu'on conserve encore quelques lueurs de connaissance. Les centres moteurs sont atteints après les centres sensibles, mais, en fait, presque toutes les fonctions du cerveau sont touchées à la fois.

Le deuxième groupe est représenté par la morphine et la scopolamine.

La morphine occupe une place à part, car elle atteint à peu près exclusivement les centres sensibles et n'est vraiment hypnotique qu'à des doses où elle commence à être dangereuse. Elle est hypnotique parce qu'elle supprime la douleur, cause de l'insomnie. Quand l'insomnie est due à une autre cause, elle n'agit pas toujours.

Quant à la scopolamine, elle agit surtout, et en première ligne, sur les centres *moteurs* ; elle complète donc l'action de la morphine et des hypnotiques.

Les hypnotiques proprement dits bornent leur action au premier stade de la narcose : la perte des sensations extérieures, et ils ont la propriété de maintenir cette action pendant un temps plus ou moins long.

Ils n'agissent vraiment sur la sensibilité qu'à des doses dangereuses, contrairement à la morphine.

Morphine et hypnotiques partent donc de deux points opposés et se rencontrent dans une zone telle que si l'un d'eux la dépasse, il devient dangereux.

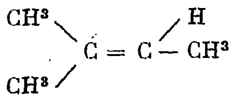
Ces quelques notions étant exposées, commençons notre classification.

Carbures. — Presque tous les *carbures* de la série grasse à poids moléculaire pas trop élevé sont hypnotiques et appartiennent à la division des anesthésiques généraux.

Tous ceux dont le point d'ébullition est compris entre 25° et 50° peuvent être utilisés ; par conséquent, c'est dans les environs

du *pentane* qui bout à 36° quand il est *normal* jusqu'aux *hexanes* ramifiés, tels que le *triméthyléthylméthane* qui bout à 49°, que se trouveront les hypnotiques (Schleich). Naturellement, tous ne seront pas employés, car la question de prix intervient surtout, mais si on ne connaissait ni l'éther, ni le chloroforme, ils pourraient parfaitement l'être.

Les *carbures éthyléniques* ont une action beaucoup plus forte et l'*éthylène* lui-même est un puissant anesthésique général. Le plus connu parmi les corps de cette série est le *pental* ou triméthyléthylène,



qu'on obtient par déshydratation de l'alcool amylique par le chlorure de zinc et qui bout à 36°, c'est-à-dire beaucoup plus haut que le pentane correspondant qui bout à 30°5 ; car, vous le savez, les carbures éthyléniques de la série grasse ont un point d'ébullition plus élevé que les carbures saturés correspondants, alors que c'est généralement le contraire pour leurs dérivés.

Carbures halogénés. — Si nous passons aux carbures halogénés, nous trouvons l'anesthésique général le plus employé : le *chloroforme*, puis le *bromure d'éthyle*, puis le *chlorure d'éthyle*, qu'on emploie de plus en plus.

Tous les dérivés bromés et chlorés à point d'ébullition compris entre 20° et 50° sont hypnotiques. On a dit que ceux qui ont un nombre impair d'atomes d'halogène étaient plus puissants que les autres. Le *chlorure d'éthyle*, par exemple, est plus hypnotique que le chlorure d'éthylène et celui-ci moins que le *méthylchloroforme* :

$$CH^3 - CH^2Cl \quad > CH^2Cl \quad CH^2Cl < \quad CH^3\,CCl^3$$

Mais cela ne paraît pas tout à fait exact, car on n'a pas tenu compte d'un facteur qui intervient également, qui est la disposition des halogènes autour du noyau de carbone, car le chlorure d'éthylidène $CH^3 - CHCl^2$ où deux chlores sont sur le même carbone, est plus actif que le chlorure d'éthyle et que le chlorure d'éthylène.

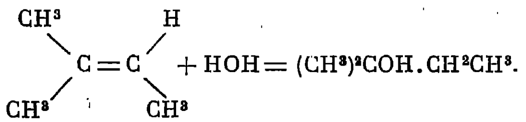
Presque tous les dérivés halogénés répondant aux conditions de volatilité indiquées ont été essayés, mais sans succès durable :

En Angleterre, le *chlorure de méthylène* CH^2Cl^2 ;

En France, le *méthylchloroforme*;

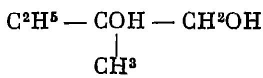
En Allemagne, le chlorure d'acétylène CHCl = CHCl, ou *dioforme*.

Alcools. — Les alcools tertiaires sont de beaucoup les plus énergiques, et l'un d'eux est encore très employé : c'est le *diméthyléthylcarbinol* $(C^2H^5)COH(CH^3)^2$ ou hydrate d'amylène. Le *triéthylcarbinol*, qui est un alcool en C^7, est encore plus actif ; mais, à petite dose, il détermine une action excitante très forte et, en outre, il n'est pas facile à préparer, tandis que l'hydrate d'amylène s'obtient aisément en hydratant le *pental* :

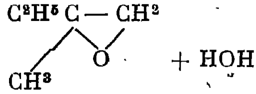


Les GLYCOLS sont moins hypnotiques que les alcools à nombre de carbone égal ; mais si l'on augmente leur poids moléculaire, et surtout, si au moins l'une des fonctions alcooliques est tertiaire, c'est-à-dire si on augmente leur solubilité dans l'éther, ils peuvent devenir des hypnotiques puissants dont l'activité est maximum avec ceux qui ont deux fonctions alcooliques tertiaires.

Le glycol amylique ou oxyméthylméthyléthylcarbinol :



qui s'obtient en traitant l'oxyde d'éthylène correspondant par l'eau



est un bon hypnotique qui n'a pas trouvé d'emploi à cause de son prix élevé. La chlorhydrine correspondant à l'oxyde d'éthylène sert, comme on le sait, à préparer la *stovaïne*.

Mais ce sont les *pinacones* qui possèdent l'action la plus accu-

sée, et nul doute que lorsque l'on aura trouvé des méthodes économiques pour les préparer — ce qui ne saurait tarder — on en emploiera, en thérapeutique, quelque représentant ou dérivé.

L'éthylmétylpinacone

$$\begin{matrix} C^2H^5 \\ CH^3 \end{matrix}\Big> COH - COH \Big< \begin{matrix} C^2H^5 \\ CH^3 \end{matrix}$$

est tout aussi active que l'hydrate d'amylène et il semble que c'est avec la diéthylpinacone

$$\begin{matrix} (C^2H^5)^2 \; COH \\ \;\;\;\;\;\;\;\;\;\;\;\;\;| \\ (C^2H^5)^2 \; COH \end{matrix}$$

qui est en C^{10} que le maximum d'action des pinacones paraît atteint.

Les TRIOLS essayés jusqu'ici ne sont pas hypnotiques. Mais si l'on préparait des triols à fonction alcoolique tertiaire, secondaire et à chaîne ramifiée, ils seraient sans doute hypnotiques. Le corps suivant :

$$\begin{matrix} C^2H^5 \\ C^2H^5 \end{matrix}\Big> COH - \underset{\underset{\displaystyle C^2H^5}{|}}{COH} - COH \Big< \begin{matrix} C^2H^5 \\ C^2H^5 \end{matrix}$$

qu'on obtiendrait par l'action du bromure d'éthylemagnésium sur l'éther mésoxalique serait intéressant à étudier.

Alcools halogénés. — En somme, on constate déjà que plus la substance *mère* est soluble dans l'eau et insoluble dans l'éther, plus il faut augmenter le poids moléculaire pour arriver à obtenir des corps hypnotiques.

Ce résultat est atteint par l'introduction des halogènes aussi bien que par l'augmentation du poids moléculaire, ou la ramification de la molécule. Par exemple, les dérivés halogénés des triols ou glycérines sont hypnotiques alors que les triols eux-mêmes ne le sont pas.

Parmi les alcools halogénés, celui qui a trouvé l'emploi le plus important est l'*isopral*, CCl^3 CHOH CH^3, que l'on obtient par l'action de l'iodure de méthylmagnésium sur le chloral et qui, avec

la stovaïne, a été le premier corps préparé industriellement à l'aide de la réaction de Grignard.

Le dérivé tertiaire correspondant qu'on obtient par l'action du chloroforme sur l'acétone

$$CCl^3.COH\Big\langle{}^{CH^3}_{CH^3}$$

est plus actif que l'isopral, c'est la *chlorétone* qu'on pourrait obtenir aussi en partant du bromure de méthylmagnésium et du trichloracétate d'éthyle.

Éthers oxydes. — La famille des éthers oxydes contient l'anesthésique général le plus employé avec le chloroforme, c'est l'*éther* $C^2H^5O\ C^2H^5$.

La fonction éther oxyde est une des plus actives et renforce singulièrement l'action des alcools sur lesquels elle est greffée. Ici encore, la question de prix intervient pour limiter l'emploi, car on pourrait utiliser, à la place de l'éther, le *méthyloxyéthyle*, le *méthyloxypropyle*.

Dans les éthers oxydes, il faut ranger les *acétals* et les *orthoformiates*.

Les acétals sont des éthers oxydes de glycols dans lesquels les fonctions alcooliques sont fixées sur la même atome de carbone

$$R.CH\Big\langle{}^{OC^2H^5}_{OC^2H^5}$$

Ils sont presque tous hypnotiques, et ceux qui proviennent des acétones sont, d'après des recherches récentes, et contrairement à ce qui avait été dit auparavant, parmi les meilleurs hypnotiques qui existent (Brissemoret).

Les deux acétals

$$CH^3-\underset{\substack{|\\ CH^3}}{C}\Big\langle{}^{OC^2H^5}_{OC^2H^5}$$

$$CH^3-\underset{\substack{|\\ CH^2\,CH^3}}{C}\Big\langle{}^{OC^2H^5}_{OC^2H^5}$$

ont été essayés par M. Brissemoret.

Les *orthoformiates* sont les éthers oxydes de triols dans lesquels les fonctions alcooliques sont placées sur le même atome de carbone.

L'orthoformiate d'éthyle

$$HC \begin{cases} OC^2H^5 \\ OC^2H^5 \\ OC^2H^5 \end{cases}$$

est très employé en France sous le nom d'*éthone* comme calmant de la toux dans la coqueluche et comme hypnotique léger (Brissemoret, Chevalier).

Aldéhydes. — L'oxydation de la fonction alcoolique primaire augmente notablement la propriété hypnotique quand elle s'arrête à l'aldéhyde, comme on peut le voir en comparant l'aldéhyde éthylique à l'alcool éthylique. Mais les aldéhydes ont des propriétés désagréables : ils provoquent à petites doses des phénomènes d'excitation, puis l'asphyxie à haute dose.

Ces propriétés sont fortement atténuées chez les polymères et la *paraldéhyde*, en particulier, jouit encore d'un certain emploi.

Aldéhydes halogénés. — Les aldéhydes halogénés sont extraordinairement *irritants et toxiques* quand ils sont monohalogénés; mais à partir d'une certaine proportion d'halogène, ils ont la propriété de donner des *hydrates* solubles dans l'eau, sans odeur appréciable et beaucoup moins irritants. Ces hydrates sont plutôt des dialcools dans lesquels les deux fonctions alcooliques sont fixées sur le même atome de carbone.

Le plus connu de ces dérivés est l'hydrate de *chloral* :

$$CCl^3 - CH \begin{cases} OH \\ OH \end{cases}$$

qui est le premier narcotique synthétique qui ait été utilisé en pharmacie par *Liebreich*, bien longtemps après qu'il eût été découvert par *Liebig*. Le chloral donnant facilement du chloroforme, Liebreich avait pensé que, dans l'organisme, il agirait comme une source de chloroforme. Cette conception a été reconnue fausse, mais c'est néanmoins à elle que l'on doit la découverte des propriétés du chloral.

Le chloral est très désagréable au goût et il irrite l'œsophage. Comme il se combine avec à peu près tous les produits qu'on lui présente, on peut imaginer le nombre de dérivés qui en sont issus : combinaison avec les sucres, avec les alcools, les amides, l'antipyrine, etc., tout a été essayé.

Seuls sont employés :

Le *dormiol*, qui est une combinaison avec l'alcool amylique tertiaire et qui est un très bon produit.

L'*hypnal*, combinaison avec l'antipyrine dont il a déjà été question, et enfin le *chloralose* qui est peu employé chez l'homme, mais qui est le meilleur hypnotique anesthésique connu pour les animaux qu'il permet d'opérer sans aucune douleur, ni danger pour eux. Il a été étudié par Richet et Hanriot et il s'obtient en combinant le *glucose* et le *chloral*.

D'autres dérivés du chloral n'ont eu qu'une destinée éphémère. Par exemple, un polymère du chloral, le *viferral*, le *chloralamide*, le *chloralaldoxime*, le *chloraluréthane* :

$$CCl^3 - COH$$
$$H \diagup \quad \diagdown NH.CO^2C^2H^5$$

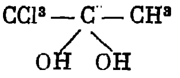
Le butylchloral $CH^3CHCl.CCl^2.CH(OH)^2$, homologue du chloral, a été employé combiné au pyramidon, sous le nom de *trigémine* ou d'*asciatine*. Tandis que le chloral ne se combine pas au pyramidon, mais seulement à l'antipyrine, le butylchloral donne avec le pyramidon un produit bien cristallisé et défini.

Cétones. — L'oxydation d'un alcool secondaire conduit aux cétones. A partir de l'*éthylméthylcétone* inclusivement, toutes les cétones sont narcotiques à des degrés divers. On prépare maintenant facilement les cétones même mixtes, par la réaction de Senderens, en faisant passer les mélanges d'acides sur de la thorine.

Il est donc probable que les cétones élevées, peu étudiées jusqu'ici, seront l'objet de recherches nombreuses.

Dans la série aromatique, la plus simple des cétones, l'*hypnone* ou *méthylphénylcétone*, est depuis longtemps employée et, principalement en Italie, jouit encore d'une certaine popularité.

Comme les aldéhydes monohalogènes, les cétones monohalogènes sont extrêmement irritantes. Mais si l'on augmente le nombre des atomes de chlore, on obtient, comme avec les aldéhydes, des cétones donnant facilement des hydrates solides, inodores et d'un goût pas trop désagréable. C'est ainsi que le monochloracétone est un des corps les plus désagréables de la chimie, tandis que l'hydrate de trichloracétone :



est solide et presque inodore. Il est naturellement fortement hypnotique.

Acides. — Le terme ultime de l'oxydation d'un alcool primaire est l'acide.

Les *acides*, quel que soit leur poids moléculaire, le nombre d'atomes de chlore qu'ils contiennent, ne jouissent d'aucune propriété hypnotique. Il n'en est pas de même de leurs dérivés, les *éthers* et les *amides*.

Éthers. — La plupart des éthers des acides gras jusqu'au terme en C^6 sont des hypnotiques, mais, sauf les éthers de l'acide *valérianique*, aucun n'a été employé.

Parmi les éthers de l'acide valérianique, c'est l'éther de bornéol ou *bornyval* qui a le plus de réputation; c'est un hypnotique léger, un sédatif, qu'on rencontre dans la racine de valériane. On a employé aussi l'éther du menthol ou *validol*.

Amides. — Une place à part est occupée par les *amides*, car c'est dans cette classe de corps que l'on rencontre à peu près tous les hypnotiques nouveaux les plus employés : le *véronal*, l'*adaline*, etc...

Les amides simples, homologues de l'acétamide, ont des propriétés hypnotiques très faibles quand ils appartiennent à la série grasse. On emploie seulement l'amide de l'acide valérianique et de la diéthylamine; mais dans la série aromatique, le caractère hypnotique est plus net.

Les amides halogénées sont beaucoup plus actives, surtout quand l'acide dont elles proviennent est ramifié.

Nous aurons donc la classification suivante :

Acétamide et homologues : action faible ou nulle.

Benzamide et homologues : hypnotiques.

Homologues halogénés de l'acétamide : hypnotiques.

L'action hypnotique apparaît déjà avec la bromacétamide et atteint son maximum avec la *diéthylbromoacétamide* ou *neuronal.*

Enfin, *ce sont les amides de l'urée* qui possèdent au plus haut degré la propriété hypnotique, ainsi que les amides de l'éther carbonique ou *uréthanes.*

Parmi les amides de l'urée et des amides halogènes, il faut citer le *bromural* ou *bromisovalérylurée* et l'*adaline* ou *diéthylbromoacétylurée.*

Les URÉTHANES sont des amides de l'éther carbonique :

$$\begin{array}{l} O = COC^2H^5 \\ \quad\;\;\; | \\ \quad\;\;\; NH^2 \end{array}$$

ils comptent parmi les meilleurs hypnotiques connus et les plus inoffensifs. Parmi les éthers des *alcools primaires* l'uréthane seule est employée ($C^2H^5OCONH^2$).

Les uréthanes des alcools secondaires sont plus actives et l'un des représentants de groupe est l'*hédonal* ou propylméthyl carbinol uréthane :

$$\begin{array}{l} C^3H^7.\,CH - CH^3 \\ \qquad\;\;\; | \\ \qquad\;\;\; OCONH^2 \end{array}$$

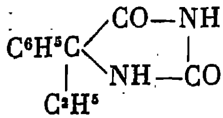
Enfin, on a réussi à préparer des uréthanes à fonctions alcooliques tertiaires et l'un des représentants de ce groupe est l'*aponal*:

$$C^2H^5.C \begin{array}{l} \diagup CH^3 \\ - O.\,CO\,NH^2 \\ \diagdown CH^3 \end{array}$$

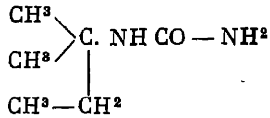
uréthane de l'alcool amylique tertiaire.

L'urée est l'*amide de l'acide carbonique*. Elle n'est pas hypnotique par elle-même, mais beaucoup de ses homologues

possèdent des propriétés hypnotiques nettes et parfois très accentuées, particulièrement le dérivé où l'azote est très substitué (1).

La *phénylhydantoine* ou *nirvanol*  est le plus récent des hypnotiques.

L'amylurée



paraît être un excellent hypnotique, mais il est assez difficile à préparer.

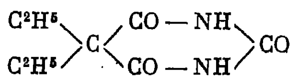
L'heptylurée provenant du *triéthylcarbinol* :

$$(C^2H^5)^3\,C.\,NH.\,CO.\,NH^2$$

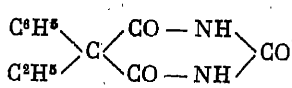
est également très hypnotique.

Série du véronal. — Enfin dans la série des uréides, ce sont les dérivés des acides dialcoyl et alcoylarylmaloniques qui jouissent de la plus grande réputation. C'est à cette série qu'appartiennent : le *véronal*, le *luminal*, le *proponal*, le *dial*.

Le *véronal* est la diéthylmalonylurée :

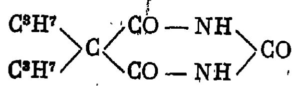


Le *luminal* ou *gardenal* est la phényléthylmalonylurée ; très employé actuellement dans le traitement de l'épilepsie :



Le *dial* est la diallylmalonyurée.

Le *proponal* est la dipropylmalonylurée :



(1) MM. Lumière et Perrin viennent de découvrir une série d'hypnotiques parmi les dérivés de l'homophtalimide : les dialcoylhomophtalimides.

Parmi les *bases*, pas plus que parmi les acides, on ne rencontre d'hypnotiques, mais on vient de voir que certaines combinaisons des bases et des acides (amides) étaient au contraire riches en hypnotiques.

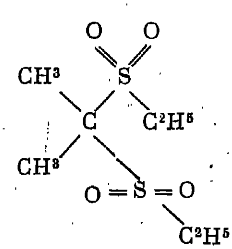
Nous avons cité à peu près toutes les familles de la série grasse : carbures, alcools, aldéhydes, cétones, acides, amides, éthers et bases, et nous avons vu que l'on rencontre des hypnotiques dans toutes les classes, sauf deux : les acides et les bases, mais que cette négativité même disparaît par leur conjugaison.

Sulfonal. — Il nous reste à citer un groupe très important d'hypnotiques qui n'appartiennent réellement à aucun de ces groupes : *c'est celui des sulfones*, qui comprend le *sulfonal*.

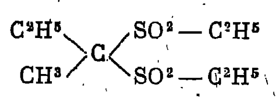
A première vue, les sulfones ressemblent à des éthers, mais ce n'est qu'une apparence. Dans les sulfones, le *soufre* est fixé au carbone des deux côtés et, en plus, il porte deux atomes d'oxygène ; il est donc *hexavalent*.

Le seul groupe auquel on puisse le comparer est celui des *cétones*.

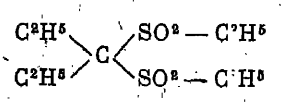
Le sulfonal est le *diéthylsulfonediméthylméthane* :



Le *trional*, le diéthylsulfoneméthyléthylméthane :

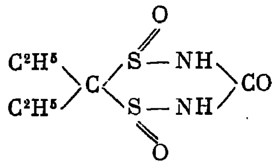


Le tétronal ne contient que des groupes éthylés :



On peut constater sa ressemblance avec le véronal et l'adaline ;

Mais malheureusement, on ne peut passer directement du sulfonal à un véronal sulfoné du genre :



Mais ce corps n'est peut-être pas impossible à réaliser par une autre voie.

Il y a encore beaucoup à faire dans le domaine des hypnotiques et comme on peut s'en convaincre, le champ est vaste pour les recherches.

Action des hypnotiques comparée à leur constitution. — Nous venons de donner une classification des hypnotiques. C'est de beaucoup la chose la plus intéressante à connaître au point de vue pratique. Mais il est bon cependant, pour la culture générale d'un chimiste s'occupant de problèmes de thérapeutique, qu'il ait quelques notions sur les théories qui ont été émises pour expliquer l'action des médicaments.

La narcose est déterminée surtout, comme nous l'avons dit, par des facteurs physiques, en particulier par le coefficient de partage entre les graisses et l'eau.

Mais nous ne possédons pas encore de règles assez précises, sauf dans quelques cas isolés, pour déterminer à l'avance les propriétés physiques des corps. Par conséquent, les théories sur l'action des hypnotiques ne peuvent nous servir beaucoup, et nous devrons nous guider dans nos recherches beaucoup moins sur ces théories que sur les exemples précis déjà connus.

Ainsi, rien ne permettait de prévoir l'action du véronal, ni celle du bromural, ni celle du sulfonal. Mais maintenant que nous connaissons les propriétés de ces corps, nous pouvons, dans une certaine mesure, supposer des propriétés physiologiques analogues chez les corps voisins.

Avant d'exposer les théories d'Overton sur l'action des hypnotiques, nous devons donner, par conséquent, un aperçu de quelques recherches de pharmacodynamie qui peuvent servir de type à des travaux de cette nature.

Nous prendrons comme exemples les uréides des acides bromés, dont le bromural et l'adaline sont les types.

L'adaline est un dérivé de l'acide caproïque (en C^6) dans lequel le brome est en α par rapport au carboxyle, et qui contient deux groupes éthyle liés à un atome de carbone :

$$\begin{matrix} C^2H^5 \\ C^2H^5 \end{matrix} \rangle C\,Br.\,CO.\,NH.\,CO - NH^2$$

La dose hypnotique pour les chiens est de 0,30 par kilogramme. Sa solubilité dans l'eau est de 0,15 p. 100 à 37°. Sa solubilité dans l'huile est de 2,39 p. 100 à 37°. Le coefficient de partage est donc de 1,22.

Il était très intéressant de voir si les isomères de l'acide α-bromocaproïque étaient également hypnotiques.

MM. Tiffeneau et Ardely ont étudié les propriétés de l'uréide de l'acide α-bromocaproïque normal.

Sa solubilité dans l'eau est de 0,033 p. 100, donc très faible.

Le coefficient de partage est de 0,1. Cette substance ne possède aucune propriété hypnotique.

M. van Eckout a étudié les dérivés de l'acide valérianique et il a fait la même constatation que MM. Tiffeneau et Ardely.

L' *α-bromovalérylurée* normale n'est pas hypnotique.

L' *α-bromoisovalérylurée* est hypnotique, c'est le bromural.

L' *α-bromoéthylméthylacétylurée* est encore plus active.

Or, les coefficients de partage entre l'eau et l'huile sont respectivement :

0,64	pour la	bromovalérylurée.
1,33	—	le bromural.
1,90	—	l'éthylméthylbromacétylurée.

Au-dessus du terme en C^6, il y a peu d'expériences de faites, sauf pour l'acide laurique normal dont l'uréide bromé, étant presque insoluble, n'a pas d'action (Tiffeneau).

Même dans les séries en C^5 et C^6, on est loin d'avoir tout essayé.

Ce que l'on peut tirer de ces expériences, c'est que le groupe CHBr. CONH. CONH² n'est pas actif à lui tout seul. « Peut-être a-t-il des propriétés hypnotiques fonctionnelles, mais elles ne se

manifestent que lorsque certaines conditions de solubilité sont réalisées, qui dépendent surtout de la chaîne carbonée et qui ont pour effet de permettre à la substance envisagée de pénétrer facilement et en quantité suffisante jusqu'à la cellule nerveuse centrale » (Tiffeneau).

On peut encore dire que le brome n'a aucune action spécifique, car on peut le remplacer par Cl ou I. Du reste, si le brome (ou l'halogène) avait une importance, les produits qui en contiennent le plus, c'est-à-dire les uréides bromés à poids moléculaires peu élevés, agiraient le mieux. Or, nous venons de voir que lorsqu'on descend au-dessous du terme en C^5, il n'y a plus d'action.

Enfin, ces expériences, si intéressantes soient-elles, sont tout de même incomplètes.

Il serait plus utile, probablement, de prendre un acide, par exemple l'acide valérianique et d'étudier tous les isomères monobromés possibles qui sont au nombre de douze.

Celui qui entreprendrait cette tâche rendrait vraiment un service à la thérapeutique, outre qu'il réaliserait un joli travail chimique ; car, chose curieuse, si on a étudié certains dérivés de l'acide valérianique en faisant varier les ramifications de la chaîne, on n'a pas étudié jusqu'ici la variation apportée par le déplacement du brome et, à notre connaissance, pas un dérivé de l'acide β-bromovalérianique, par exemple, n'a été examiné.

Voici, du reste, la liste des acides monobromovalérianiques, non compris les variétés actives sur la lumière polarisée :

$$CH^3\,CH^2.\,CH^2 - CHBr.\,CO^2H$$

$$CH^3\,CH^2\,CHBr\,CH^2\,CH^2 - CO^2H$$

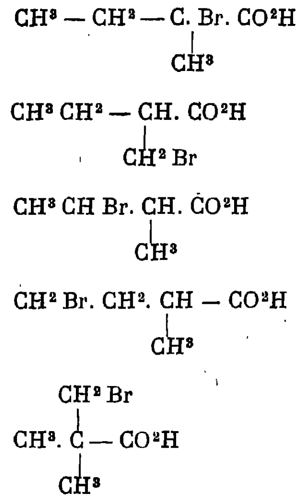
$$CH^2\,CHBr\,CH^2 - CH^2\,CO^2\,H$$

$$CH^2\,Br - CH^2 - CH^2 - CH^2\,CO^2H$$

$$\begin{matrix}CH^3\\ \\ CH^3\end{matrix}\Big> CH.\ CHBr.\ CO^2H$$

$$\begin{matrix}CH^3\\ \\ CH^3\end{matrix}\Big> CBr.\ CH^2.\ CO^2H$$

$$CH^2\,Br.\underset{\displaystyle CH^3}{\underset{|}{CH}}.\ CH^2.\ CO^2H$$



Dans les travaux du genre de ceux dont nous venons de parler, il faut :

1° Préparer les corps.

2° Faire une étude très soignée de leurs propriétés physiques et chimiques : solubilité dans l'eau, dans les divers solvants, dans les graisses ; mesurer la stabilité du brome vis-à-vis de l'eau et des alcalis dilués, etc.

3° Établir le coefficient de partage entre l'huile et l'eau.

4° Suivre l'élimination par l'urine.

5° Etudier la répartition du brome dans l'organisme et sa fixation, principalement par le sang et le cerveau (1).

6° Action hypnotique sur les mammifères (chien, chat) et sur les poissons et têtards.

Théorie de l'action des hypnotiques. — Nous arrivons maintenant aux théories qui ont été émises pour expliquer l'action des hypnotiques.

Il y a deux cas à considérer :

1° La pénétration de l'hypnotique à l'intérieur de la cellule nerveuse.

(1) Pour ces dosages, on consultera avec beaucoup de fruit les travaux de :
DENIGÈS et CHELLE, *C. R. Soc. biologie*, t. 145 (1912), p. 101.
LABAT, Thèse de Doctorat. Bordeaux, 1912.
CARNOT, *C. R. Ac. des sciences*, LXXVI (1914), p. 641-643, et 1913, p. 197-200.
DAMIENS, *Bull. Sc. Pharmac.*, t. 27, p. 609 (1920) ; t. 28, p. 37 (1921).

2° Les raisons pour lesquelles les hypnotiques, une fois introduits dans les cellules nerveuses, produisent la narcose.

Une réponse satisfaisante n'a été donnée qu'à la première question.

L'action immédiate des hypnotiques, c'est-à-dire leur pénétration dans les cellules nerveuses, paraît liée à certaines propriétés physiques, tandis que les propriétés chimiques ne jouent aucun rôle. Cette action est une fonction de la solubilité dans les graisses.

Telle est la base de la théorie d'Overton et Meyer, que ces deux savants ont émise indépendamment l'un de l'autre, qu'ils ont appuyée sur de nombreuses expériences et que l'on peut formuler ainsi :

1° Toute substance chimique indifférente, soluble dans les lipoïdes, doit agir narcotiquement sur le protoplasme vivant, à la condition de pouvoir s'y répandre.

2° L'action se manifestera en premier lieu et avec le plus d'intensité dans les cellules dans la constitution desquelles dominent les lipoïdes, et où ceux-ci sont les principaux agents de la fonction cellulaire.

3° La puissance de l'action narcotique doit dépendre : d'une part, de l'affinité mécanique des substances qui la possèdent avec les lipoïdes et, d'autre part, de leur affinité avec les autres constituants des cellules, en particulier de l'eau. Elle se traduit, par conséquent, *par leur coefficient de partage* qui détermine leur répartition dans un mélange d'eau et de matières grasses.

En résumé, on admet que les narcotiques paralysent le protoplasma des cellules animales et végétales quand ils peuvent y pénétrer en quantité suffisante. La richesse en lipoïdes des cellules nerveuses et la propriété qu'ont les lipoïdes d'absorber les hypnotiques rendent vraisemblable une relation étroite entre la narcose et la solubilité dans les graisses.

Nous avons fait quelques expériences sur la dialyse des médicaments à travers des membranes artificielles grasses. Nous cherchions, en effet, un procédé purement physique pour sélectionner les substances hypnotiques. Ces expériences ont conduit à quelques résultats intéressants.

Quand on essaie de dialyser des sels à travers des membranes de collodion riciné, on remarque qu'à partir d'une teneur de 2,5 p. 100 d'huile de ricin, les sels ne passent plus. Au-dessous de 2 p. 100, les sels passent facilement. La limite est comprise entre 2 et 2,5 (1).

Si maintenant on remplace les sels par des médicaments, on constate que les seuls médicaments qui dialysent sont les hypnotiques. Même des médicaments comme l'antipyrine, l'aspirine, ne passent pas, tandis que le véronal, le sulfonal, le trional, etc. traversent les membranes avec plus ou moins de facilité, mais ils les traversent tous sans exception.

Pour pratiquer ces expériences, on met, dans un petit sac en collodion riciné à 3 p. 100, 10 centimètres cubes de la solution saturée d'hypnotique, et on plonge le sac dans une éprouvette contenant 50 centimètres cubes d'eau, de telle façon que la hauteur du liquide soit la même à l'extérieur et à l'intérieur. Puis, après trente-six heures, on dose la quantité d'hypnotique qui est passée dans le liquide extérieur.

Voici quelques exemples :

Hédonal,	Solution	contenant	0,086	pour 10 cc.	—	Il passe	0,0524
Véronal	—	—	0,081	—	—	—	0,041
Sulfonal	—	—	0,025	—	—	—	0,0074
Aponal	—	—	0,050	—	—	—	0,022
Neuronal	—	—	0,10	—	—	—	0,025

On voit donc que, sans pouvoir tirer de ces expériences une conclusion quelconque en ce qui a trait à l'action des hypnotiques sur l'organisme, il est impossible de ne pas être frappé par la concordance des résultats avec ceux qu'Overton et Meyer ont publiés sur le partage des hypnotiques entre l'eau et la graisse.

Le coefficient de partage n'est pas le simple rapport entre la solubilité dans l'eau et la solubilité dans les graisses.

Voici comment on l'obtient et comment on le définit. On prend une solution de l'hypnotique dans l'eau d'un titre connu comme, par exemple, 2 p. 100, et on l'agite avec le même volume de l'huile pendant quelques heures. On laisse reposer et l'on dose ce qui

(1) La quantité d'huile à ajouter au collodion doit sans doute varier avec la composition de ce collodion et l'épaisseur des membranes (Thienlin).

reste dans l'eau. Supposons seulement 0,2 p. 100. En ramenant les chiffres à 1000 on a :

$$\frac{\text{Huile}}{\text{Eau}} = \frac{20-2}{2} = 9$$

Pour les détails, il faut lire l'ouvrage d'Overton : *Studien über die Narkose.*

Les travaux d'Overton, les plus complets qui aient été faits sur les hypnotiques, l'ont conduit à formuler certaines règles dont nous avons déjà dit quelques mots quand nous avons parlé de la classification des hypnotiques et nous n'y reviendrons pas (1).

Un point à retenir est le suivant :

Si on compare deux éthers isomères, par exemple : l'acétate d'amyle et le valérianate d'éthyle, on remarque que le deuxième est beaucoup plus hypnotique que le premier, ce qui correspond du reste à ses propriétés physiques. La pénétration des hypnotiques à l'intérieur des cellules trouve donc, dans l'hypothèse d'Overton et Meyer et dans les expériences précises qu'elle a suscitées, un appui suffisant. Quant au mode d'action des hypnotiques, une fois qu'ils ont été mis en contact avec les cellules contenant les lipoïdes et les phosphatides, s'il a reçu un nombre important d'explications, il n'en est point qui puisse entièrement satisfaire.

Quelques faits cependant ont été observés et nous devons en signaler au moins un, tout en nous gardant d'en tirer une conclusion précise.

Certaines matières colorantes basiques, telles que le bleu de méthylène, donnent par réduction des leucobases incolores ; or, à la suite d'injection de bleu de méthylène, Ehrlich a observé que le cerveau des animaux normaux ne se colorait pas, probablement par suite de la formation des leucobases. Au contraire, l'écorce centrale des animaux narcotisés par l'éther se colore nettement en bleu. Cela tient sans doute à ce que, dans le premier cas, les cellules nerveuses sont le siège d'oxydations très vives et possèdent, par conséquent, un grand pouvoir réducteur et que, dans le dernier cas, les cellules ont une concentration moindre d'oxygène, et les phénomènes de réduction y sont moins intenses.

(1) Pour Traube, c'est la tension superficielle qui est le facteur dominant de la pénétration des hypnotiques dans les cellules.

SIXIÈME LEÇON

ANESTHÉSIQUES LOCAUX

Il y a peu de domaines de la chimie appliquée à la thérapeutique qui aient donné aux chercheurs de tout ordre de plus grandes satisfactions que celui des anesthésiques locaux. Non seulement la constitution intime de la cocaïne a été dévoilée dans ses moindres détails avec une certitude que la synthèse complète de cet alcaloïde est venue confirmer, mais encore un certain nombre de substances synthétiques, créées par le cerveau des chimistes et réalisées de toutes pièces à l'aide de matériaux de plus en plus simples, se sont dressées en concurrentes de la cocaïne et parviendraient à l'éliminer complètement si les usages illicites de cette dernière (*illegitimate purposes*) n'en constituaient pas le principal intérêt commercial.

La grande majorité des anesthésiques locaux dérivent des amino-alcools ou, pour mieux dire, des composés qui possèdent au moins une fonction aminée et un oxhydrile alcoolique ou phénolique, car la molécule peut aussi posséder d'autres fonctions sans caractère bien accentué, telle qu'une fonction éther-sel (cocaïne).

Il semble nécessaire, pour que la propriété anesthésique apparaisse, que la fonction alcoolique soit éthérifiée par un acide. Jusqu'ici, cet acide a presque toujours été l'acide benzoïque ou l'acide aminobenzoïque, et on peut dire que les éthers benzoïques de tous les amino-alcools sont anesthésiques à des degrés divers. Nous verrons toutefois que le radical benzoïque n'a *rien* de spécifique ; mais il semble bien que c'est lui qui possède le maximum d'avantages.

Certains anesthésiques locaux d'une espèce particulière, qui exercent surtout leur action sur le derme mis à nu, tel l'orthoforme, possèdent aussi une fonction éther-sel et une fonction aminée ; mais cette dernière, au lieu de se trouver sur l'alcool, est placée sur l'acide éthérifiant. On peut, en effet, avoir les deux isomères :

$$C^6H^5.CO^2.CH^2-CH^2-N<$$
(Benzoylaminoéthanol)

$$>N.C^6H^4.CO^2-CH^2-CH^3$$
(Aminobenzoyléthanol)

D'autres sont des dérivés d'éthers oxydes phénoliques, tels l'acoïne, l'holocaïne. Enfin, dans ces derniers temps, les Américains ont préconisé l'alcool benzylique.

On a donc au moins les types suivants :

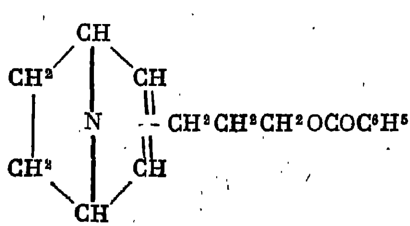
1°) $C^6H^5.CO^2.CH\ldots\ldots N\begin{smallmatrix}R\\R\end{smallmatrix}$ (Tropacocaïne — Stovaïne)

2°) $\begin{smallmatrix}R\\R\end{smallmatrix}>N.C^6H^4.CO^2.CH^2\ldots\ldots$ (Anesthésine)

3°) $C^6H^5.CO^2CH\begin{smallmatrix}N\begin{smallmatrix}R\\R\end{smallmatrix}\\CO^2CH^3\end{smallmatrix}$ (Cocaïne)

4°) $>N\,C^6H^4.CO^2.CH\ldots\ldots N\begin{smallmatrix}R\\R\end{smallmatrix}$ (Novocaïne)

5°) $R.C\begin{smallmatrix}{\nearrow}N-C^6H^4-O.R\\{\searrow}NH.C^6H^4\,O.R\end{smallmatrix}$ (Acoïne)

6°) 

(Egkaïne — Braun)

7°) $C^6H^5.CH^2OH$ (Alcool benzylique)

Pour montrer à combien de familles chimiques s'étend la propriété anesthésique, citons enfin l'aminopyridine.

En dehors de ces types de constitution bien définie, on connaît des anesthésiques locaux parmi les alcaloïdes naturels de constitution inconnue, de sorte qu'on ne sait exactement à quelle fonction ils doivent leurs propriétés. C'est le cas pour l'*ibogaïne*, la *corynanthine*, la *yohimbine*.

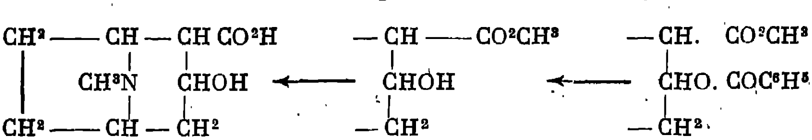
Nous allons étudier successivement ces diverses catégories de substances, surtout *la tropacocaïne*, *les eucaïnes*, et enfin la cocaïne, type des anesthésiques locaux, qui a donné lieu à des travaux remarquables dont il faut connaître au moins l'essentiel.

A la faveur des connaissances que nous aurons acquises, nous pourrons émettre un certain nombre d'hypothèses et quelques idées propres à orienter les chercheurs dans des voies intéressantes pour la thérapeutique, car bien des points restent à élucider.

Cocaïne. — La cocaïne a été isolée par Niemann en 1860 ; elle a été surtout étudiée par Lossen, Einhorn, Ladenburg, Merling ; mais c'est aux remarquables recherches de Willstaetter que sa constitution doit d'être actuellement établie avec certitude.

La cocaïne possède une fonction alcoolique éthérifiée par l'acide benzoïque.

En effet, traitée par l'acide chlorhydrique en solution dans l'alcool méthylique, la cocaïne perd de l'acide benzoïque sous la forme de benzoate de méthyle et fournit l'éther méthylique d'un acide aminé à fonction alcoolique ; cet acide est l'*ecgonine*.



Ecgonine — Méthylecgonine — Cocaïne Benzoylméthylecgonine

La cocaïne possède une seconde fonction éther-sel CO^2 CH^3.

En effet, traitée par l'acide chlorhydrique en solution aqueuse, elle perd non seulement de l'acide benzoïque, mais de l'alcool méthylique en donnant naissance à un acide aminé à fonction alcoolique : l'ecgonine.

La cocaïne possède une fonction aminée tertiaire.

En effet, traitée par l'iodure de méthyle, elle en fixe seulement une molécule.

La cocaïne ne contient qu'un seul méthyle lié à l'azote.

En effet, traitée par certains oxydants, elle ne perd qu'un méthyle pour donner la norcaïne ; en outre, la déméthylation par l'acide iodhydrique ne décèle qu'un méthyle à l'azote.

Restait à connaître la nature des noyaux azotés et la position des fonctions. Ce fut l'objet des brillantes recherches de Willstaetter. Nous ne pouvons en donner que les traits principaux.

Oxydée par l'acide chromique, l'ecgonine fournit la *tropinone* qui est une cétone aminée. Par conséquent, la fonction alcoolique est secondaire et, d'autre part, cela montre les relations entre la cocaïne et l'atropine, puisque la base de l'atropine, la *tropine*, donne également la tropinone par oxydation ménagée. Ces relations sont également rendues évidentes par le fait que l'ecgonine, ou plutôt son produit de déshydratation, l'*anhydroecgonine*, perd de l'acide carbonique sous l'influence de l'acide chlorhydrique à 280° et fournit la *tropidine* ou anhydrotropine, produit de déshydratation de la tropine.

En établissant la constitution de la tropine, on faisait un grand pas vers celle de la cocaïne. Reprenons donc la tropinone.

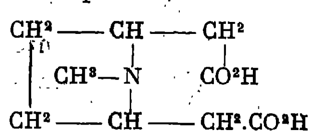
La tropinone possède sa fonction cétonique entre deux noyaux méthyléniques.

En effet, traitée par NO^2H, elle donne un dérivé dinitrosé ; condensée avec l'aldéhyde benzoïque elle fournit une combinaison dibenzylidénique :

$$\begin{array}{l} C = CH - C^6H^5 \\ | \\ CO. \\ | \\ C = CH - C^6H^5 \end{array}$$

Le noyau de la tropinone est un noyau formé par une chaîne continue cyclique à sept atomes de carbone : c'est un cycloheptane.

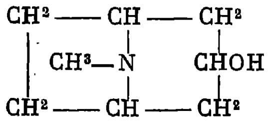
En effet, si on oxyde la tropinone, on obtient l'acide tropinique :

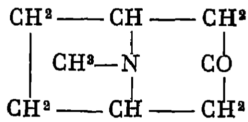


L'iodométhylate de l'éther tropinique fournit, après application de la réaction d'Hoffmann, l'acide heptadiènecarbonique, lequel, réduit, passe à l'acide pimélique normal, identique au produit synthétique :

$$CO^2H - CH^2 - CH^2 - CH^2 - CH^2 - CH^2 - CO^2H$$

Toutes ces réactions ne peuvent s'expliquer que par les formules :

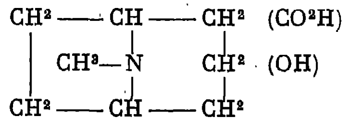

Tropine


Tropinone

L'ecgonine possède donc le même noyau que la tropine et son oxhydrile se trouve à la même place que dans cette dernière base. Il ne reste qu'à fixer la position du carboxyle, mais elle est justement déterminée par le passage à l'acide tropinique : celui-ci étant un dérivé de la méthylpyrollidine, le carboxyle ne peut se trouver sur le noyau pyrollidinique, car l'acide tropinique aurait alors trois fonctions acides.

Enfin, la synthèse d'une ecgonine ayant le carboxyle et l'oxhydrile fixés sur le même carbone a été faite par Willstaetter et cette ecgonine a été trouvée très différente de l'ecgonine naturelle.

L'ecgonine est donc simplement l'acide tropanolcarbonique, le tropane étant l'hydrotropidine :


Tropane ou hydrotropidine

La synthèse de la cocaïne inactive sur la lumière polarisée a été réalisée par Willstaetter en partant de la subérone, ce qui fixe encore mieux sa nature de noyau heptacarboné.

Tropacocaïne. — En 1891, Giesel avait rencontré dans les feuilles d'un cocalier de Java de faibles quantités d'un alcaloïde qu'il appela tropacocaïne. Silbermann, qui l'étudia avec soin,

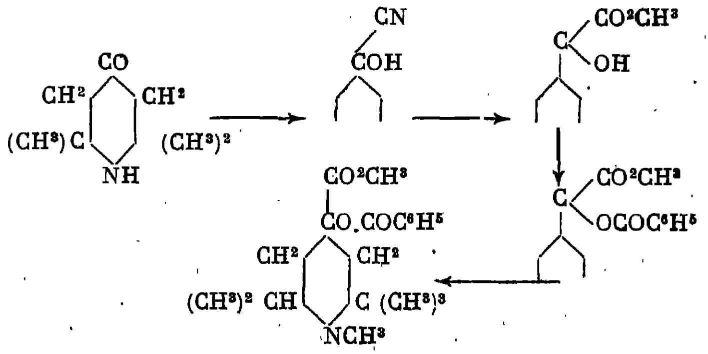
reconnut que sa formule brute était identique à celle de la benzoyltropine et qu'il donnait, par hydrolyse, de l'acide benzoïque et une base isomérique de la tropine : la pseudotropine. C'est encore à Willstaetter que nous devons la connaissance que nous avons maintenant du caractère de l'isomérie entre les deux bases et grâce à lui nous savons qu'elles sont les deux formes *cis* et *trans* d'un même amino-alcool.

Oxydées par le réactif de Beckmann, la tropine et la pseudotropine donnent la même cétone : la tropinone. Bien mieux, suivant le mode de réduction pratiqué sur la tropinone, on obtient la tropine ou la pseudotropine. Enfin, la tropine chauffée avec de l'amylate de sodium en solution amylique se transforme en pseudotropine. *La pseudotropine est donc la forme stable de la tropine.* Ces deux bases fournissent un dérivé benzoylé ; celui de la pseudotropine est la *tropacocaïne*, identique au produit naturel et anesthésique puissant.

Le dérivé benzoylé de la tropine serait, paraît-il, moins anesthésique et plus toxique, mais maintenant qu'on connaît mieux les anesthésiques locaux, cela serait à vérifier. Par contre, les dérivés de la tropine sont doués de propriétés mydriatiques qui font défaut à ceux de la pseudotropine. Ces propriétés atteignent leur maximum dans le dérivé de l'acide phénylglycolique : l'*homatropine.*

Eucaïnes. — On voit donc que l'isomérie stéréochimique a eu pour effet de modifier notablement les propriétés physiologiques des deux isomères. Nous retrouvons les conséquences d'une semblable isomérie dans le groupe des *eucaïnes*.

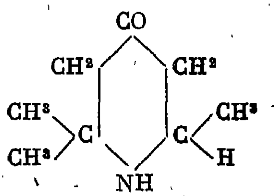
L'eucaïne α est une cocaïne en ce sens qu'elle contient une fonction aminée, une fonction alcoolique éthérifiée par l'acide benzoïque, une fonction acide éthérifiée par l'alcool méthylique. Elle provient de la *triacétonamine*, produit de condensation de l'ammoniaque avec l'acétone. Traitée par l'acide cyanhydrique, la triacétonamine donne le nitrile alcool qui est éthérifié par l'alcool méthylique en présence d'acide chlorhydrique ; puis la fonction alcoolique est benzoylée et la fonction aminée est méthylée. Voici la suite des réactions :



Eucaïne β

L'eucaïne est symétrique, et son genre de symétrie fait qu'elle ne peut avoir ni isomères stéréochimiques, ni optiques. On voit tout de suite en effet que le carboxyle éthérifié et la fonction étherbenzoylée, quelle que soit leur place — en avant ou en arrière du plan de symétrie, — sont toujours en face de deux méthyles. Il n'y a donc pas d'eucaïne correspondant à la pseudotropine (1).

Si dans la triacétonamine nous remplaçons un CH^3 par un hydrogène, nous détruisons la symétrie. Le corps ainsi constitué est la *vinyldiacétonamine* (Heintz), produit de condensation de la diacétonamine avec l'aldéhyde :



L'amino-alcool correspondant ou vinyldiacétonalcamine peut être théoriquement obtenu de deux manières : ou bien en réduisant la vinyldiacétonamine (Fischer) ou en traitant par l'acide azoteux l'amine correspondante :

$$HO \longleftarrow NH^2 \text{ (Harries)}$$

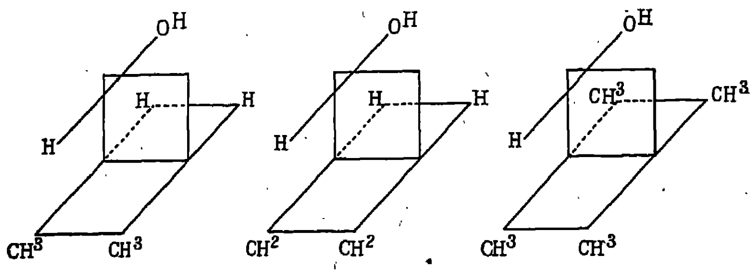
(1) Disons tout de suite, en passant, que la cocaïne peut exister sous deux formes stéréochimiques et que rien ne dit que la cocaïne naturelle n'appartient pas à la série de la pseudotropine, malgré que ses propriétés mydriatiques tendraient à la rattacher à la tropine.

Or, les deux alcamines ainsi préparées par ces deux méthodes différentes ne sont pas identiques. La première peut être séparée en deux produits fondant respectivement à 138° et à 168°. L'un d'eux est identique à celui que Harries a obtenu par traitement de l'amine. Poussant plus loin ses recherches, Harries a pu transformer l'amino-alcool fondant à 168° en celui fondant à 138° en le traitant par l'amylate de sodium, tout comme Willstaetter passa de la tropine à la pseudotropine.

Avec ces analogies chimiques s'accordent des analogies physiologiques. Le dérivé benzoylé de la forme stable est un anesthésique puissant : l'*eucaïne* β, dépourvu d'action mydriatique; au contraire les dérivés de la forme instable (méthylée à l'azote), en particulier le phénylglycocollate connu sous le nom d'*euphtalmine*, sont mydriatiques.

Les formules schématiques suivantes permettent de se rendre compte facilement des raisons pour lesquelles la triacétonamine (III) n'a pas d'isomère, tandis que la tropine et la vinyldiacétonamine en ont.

On voit que dans le schéma III le déplacement de OH ne change pas la structure de la formule.



Stovaïne. — Les beaux travaux qui ont abouti à la synthèse des eucaïnes avaient pour but de trouver des anesthésiques se rapprochant le plus possible des deux produits naturels : cocaïne et tropacocaïne. C'est à une préoccupation toute différente qu'est due la découverte de la stovaïne par E. Fourneau. M. Fourneau a pensé qu'on pouvait essayer de fixer les divers groupements qui caractérisent la cocaïne et la tropacocaïne sur des noyaux plus simples que le noyau pipéridinique qui imprime toujours à la molécule qu'il supporte un caractère nette-

ment toxique, et dont l'influence comme anesthésiophore ne paraît pas prépondérante, puisque plusieurs anesthésiques locaux ne la possèdent pas. Les recherches de M. Fourneau ont donc porté sur les amino-acides alcools et sur les amino-alcools à fonction aminée tertiaire. Le plus simple des premiers est l'acide diméthylaminolactique :

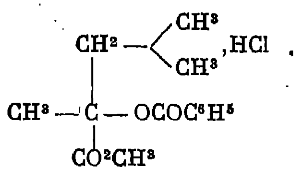
$$(CH^3)^2N - CH^2.CHOH.CO^2H$$

qui possède, on le voit, toutes les fonctions de l'ecgonine et dont l'éther méthylique benzoylé serait la cocaïne réduite à sa plus simple expression :

$$(CH^3)^2N.CH^2.\underset{\displaystyle OCO.C^6H^5}{\underset{|}{CH}} - CO^2CH^3$$

Cette substance n'a pas été préparée à cause de certaines difficultés techniques et, du reste, la suite des recherches sur les anesthésiques a montré qu'une substance où tant de fonctions acides sont accumulées au voisinage de la fonction aminée ne peut pas être injectable. Cependant, à cause de son intérêt théorique, l'homologue supérieur de l'acide aminolactique a été préparé — c'est l'acide aminooxyisobutyrique, dont le dérivé diméthylaminé se prépare très facilement en partant de la diméthylaminoacétone par une série de réactions identiques à celles qui conduisent de la triacétonamine à l'eucaïne.

Le chlorhydrate du diméthylaminobenzoyloxyisobutyrate de méthyle



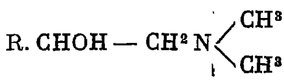
est un puissant anesthésique, fort peu toxique, mais beaucoup trop irritant pour les tissus. La série des acides oxyaminés fut provisoirement abandonnée.

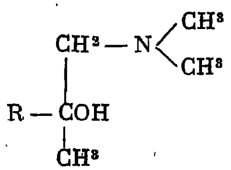
Le composé le plus simple correspondant à la tropacocaïne serait le dérivé benzoylé du *diméthylaminoéthanol* :

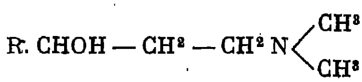
$$(CH^3)^2N.CH^2 - CH^2OCOC^6H^5$$

Ce corps, qui est connu, est très faiblement anesthésique, mais la préparation de ses homologues en vue d'une étude systématique se présentait autrefois comme très difficile. Les amino-alcools étaient en effet des corps peu étudiés : on n'en connaissait que quelques représentants dans la série grasse, encore moins dans la série aromatique. La réaction de Grignard a permis d'en préparer un grand nombre en séries homologues dont plusieurs ont été étudiés par M. Fourneau.

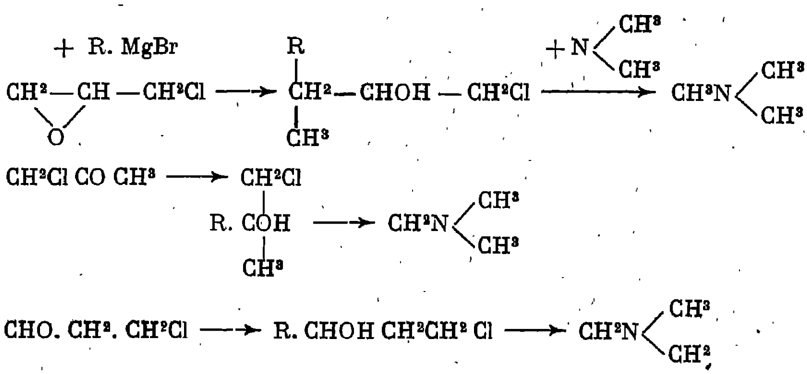
Les trois types d'amino-alcools dont la réaction de Grignard a rendu la préparation possible dérivent de l'épichlorhydrine, de la chloracétone, de la chloropropaldéhyde et ils ont pour formule schématique :

1) 

2) 

3) 

Ils se préparent en traitant les chlorhydrines correspondantes par les amines secondaires :



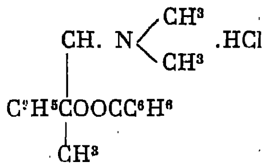
La première réaction ne se fait pas dans la série grasse.

Des deux séries restantes M. Fourneau a choisi la première parce que l'acroléine était à ce moment difficile à obtenir, mais,

plus tard, l'étude des deux séries n'a fait que le confirmer dans son choix.

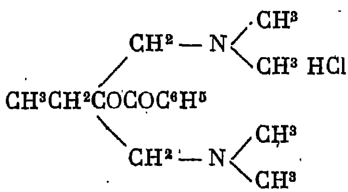
C'est donc à la série des amino-alcools à fonction alcool tertiaire qu'appartient la *stovaïne.*

La stovaïne est le chlorhydrate de diméthylaminoéthyldiméthylbenzoylpentanol



Il est inutile de s'étendre sur la préparation qui sera donnée en détail plus loin dans la partie de l'ouvrage relative aux travaux pratiques.

Alypine. — (Fritz Hofmann).



C'est la *diméthylaminostovaïne.* Elle est assez toxique et n'est presque plus employée. Pour la préparer on réalise, en partant de la dichloroacétone, la même série d'opérations que pour la stovaïne en partant de la monochloroacétone.

Anesthésine et orthoformes. Nirvanine. Novocaïne.— Tous ces anesthésiques appartiennent à la même famille chimique ; ce sont des dérivés de l'acide aminobenzoïque.

L'anesthésine (Bing et Kobert) est l'amino (para) benzoate d'éthyle ; on l'emploie presque exclusivement dans la confection des pastilles pour la gorge. Le scuroforme est le p. aminobenzoate de butyle normal.

La novocaïne est l'aminobenzoate de diéthylaminoéthanol (Stolz)

$$NH^2 - C^6H^4 - CO^2.CH^2.CH^2N \begin{matrix} C^2H^5 \\ C^2H^5 \end{matrix} \quad HCl$$

Tandis que le benzoyldiéthylaminoéthanol n'est pour ainsi dire pas anesthésique, son dérivé aminé l'est nettement. Toutefois la novocaïne n'est jamais employée seule, car elle est trop diffusible. On l'associe toujours à l'adrénaline qui, en resserrant les vaisseaux, maintient l'anesthésique au point d'injection.

La novocaïne a été choisie parmi un très grand nombre de dérivés des acides aminobenzoïques méta et para avec des aminoalcools autres que l'aminoéthanol.

Pour préparer la novocaïne on peut suivre plusieurs voies : 1° L'éther paranitrobenzoïque du chloroéthanol est traité par la diéthylamine :

$$NO^2C^6H^4 - CO^2CH^2CH^2Cl + NH\,(C^2H^5)^2$$

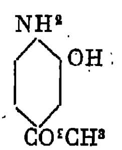
On réduit ensuite la fonction aminée. Ce n'est pas une bonne méthode parce que le remplacement de Cl par $N\left\langle\begin{matrix}C^2H^5\\ C^2H^5\end{matrix}\right.$ s'accompagne de la séparation d'une partie de l'acide nitrobenzoïque à l'état de nitrodiéthylbenzamide.

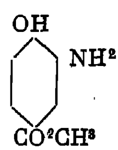
2° L'anesthésine est chauffée avec le diéthylaminoéthanol.

3° Le diéthylaminoéthanol est éthérifié par le chlorure de paranitrobenzoyle.

Les *orthoformes* sont des éthers des acides aminosalicyliques.

L'orthoforme ancien est le paraamino *m*-oxybenzoate de méthyle.

(I) 

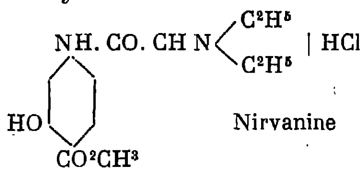
 (II)

L'orthoforme nouveau est le métaminoparaoxybenzoate de méthyle.

Les orthoformes n'agissent que sur les nerfs mis à nu. On les emploie sous la forme de base et non de sel, en pulvérisation, en pommades pour le pansement des ulcères, des plaies, des gerçures, etc.

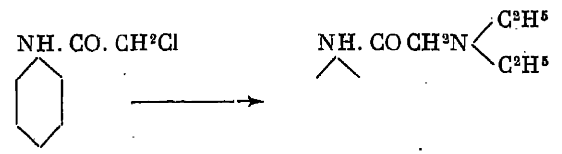
Les sels des orthoformes sont très acides au tournesol ; on a essayé de remédier à cet inconvénient en remplaçant la fonction aminée aromatique par une fonction aminée grasse (Einhorn).

La *nirvanine* est le chlorhydrate de diéthylglycocolle amino-*o*-oxybenzoate de méthyle :

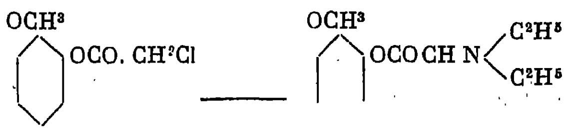


Nirvanine

La méthode qui permet de passer de l'orthoforme à la nirvanine est d'un emploi courant et d'une application assez étendue ; elle consiste à traiter les amines aromatiques et les phénols par le chlorure de chloracétyle, puis à remplacer le chlore par un reste aminé :



Orthoforme Nirvanine



Gayacol Gayasanol

Holocaïne. — L'holocaïne appartient à une tout autre série que les corps qui précèdent et qui se rattachent plus ou moins aux amino-alcools. Toutefois il y a quelques points d'analogie. C'est un dérivé d'aminophénol, mais la fonction phénolique, au lieu d'être benzoylée, est sous la forme d'éther oxyde. C'est, en réalité, un dérivé de la phénétidine. Ce n'est pas le seul éther oxyde d'aminophénol qui est anesthésique ; la quinine est dans ce cas et il est vraisemblable que tous les éthers oxydes d'aminophénols sont anesthésiques.

L'holocaïne se prépare en condensant la phénétidine et la phénacétine sous l'influence du chlorure de phosphore. Elle a pour formule :

$$CH.C\begin{cases} N.C^6H^4 - OC^2H^5 \\ NH.C^6H^4 - OC^2H^5 \end{cases} HCl$$

C'est un anesthésique puissant, agissant rapidement, mais, plus toxique que la cocaïne, elle n'est presque plus employée.

L'*akoïne* appartient à la même famille, c'est la dianisylmonophénétylguanidine :

$$C^2H^5 - O.\ C^6H^4N = C\ (NH.\ C^6H^4.\ OCH^3)^2.\ HCl$$

On la prépare de la façon suivante :

Le thiocarbamate ou plutôt la thiourée de l'anisidine est traitée par la phénétidine en présence de désulfurant (Goldschmidt). L'akoïne est moins toxique que la cocaïne, quoique tout aussi anesthésique ; elle est irritante pour les tissus et très peu soluble.

Citons encore l'*apothésine* : *cinnamyldiéthylaminopropylalcool* :

$$C^6H^5CH = CH.\ COOCH^2.\ CH^2.\ CH^2N \begin{cases} C^2H^5 \\ C^2H^5 \end{cases}$$

L'*alcool benzylique* préconisé par les Américains (Macht) ne paraît pas avoir beaucoup d'applications, car il est assez irritant pour les tissus.

L'eckaïne. — Le dernier en date des anesthésiques est dû à Braun, c'est un dérivé de l'ecgonidine. Il paraîtrait qu'il est cinq fois moins toxique que la cocaïne, et plus actif. Dans cette nouvelle série, le pouvoir anesthésique diminue au fur et à mesure que la chaîne aliphatique ajoutée augmente de poids moléculaire.

CONSIDÉRATIONS THÉORIQUES SUR LES ANESTHÉSIQUES LOCAUX CONSTITUTION ET ACTION ANESTHÉSIQUE.

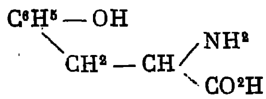
Maintenant que nous avons examiné, avec autant de détails que le comporte le cadre de cette leçon, la constitution chimique des anesthésiques locaux, voyons les conditions qui déterminent leurs propriétés physiologiques essentielles.

Prenons d'abord la cocaïne :

Si nous remplaçons le méthyle à l'azote par de l'hydrogène, nous constatons que cela n'a pas d'influence appréciable. Du reste, dans l'eucaïne, il n'y a pas de méthyle à l'azote. Toutefois, quand il s'agit d'anesthésiques, on a avantage à partir d'amino-alcools à fonction aminée tertiaire, car leur benzoylation

est plus facile et ne risque pas de s'accompagner de benzoylation à l'azote.

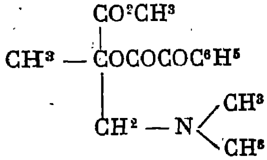
Si nous saponifions la fonction carbonate de méthyle pour faire la benzoylecgonine, l'action anesthésique disparaît naturellement. C'est une règle générale que les corps à fonction acide n'ont pas de propriétés bien caractérisées et sont généralement peu toxiques. Un exemple typique est celui de la tyrosine

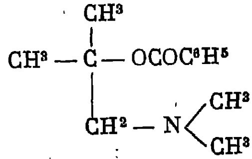


qui n'est pas toxique et dont l'éther méthylique est un poison assez violent. Le remplacement de l'alcool méthylique éthérifiant par un autre alcool n'a pas d'influence marquée, mais il faut dire qu'on n'a pas poussé bien loin les investigations dans ces séries : ainsi les alcools aromatiques n'ont pas été essayés.

Cette fonction carboxylée est-elle du reste bien nécessaire? Apparemment non, puisque la plupart des autres anesthésiques en sont dépourvus.

Si on considère, en outre, que la cocaïne est plus toxique que la tropacocaïne, on pourrait même penser que le carboxyle est nuisible. Mais la cocaïne n'est pas un dérivé de la pseudotropine, mais de la tropine (du moins d'après son pouvoir mydriatique) et sa toxicité pourrait s'expliquer ainsi. D'autre part, dans un des rares cas où il a été permis de comparer deux anesthésiques locaux très voisins, dont l'un différait de l'autre seulement par le remplacement de CH^3 par CO^2CH^3 en plus, on a pu constater que celui qui possédait le carboxyle était beaucoup moins toxique que l'autre. Il s'agissait des deux exemples suivants (Fourneau):





Il ne serait pas justifié par conséquent d'écarter les acides oxyaminés comme bases de recherches dans le domaine des anes-

thésiques locaux, mais il serait au contraire indiqué de les choisir de préférence.

Nous arrivons maintenant à une question très importante.

L'éthérification de la fonction alcoolique par un acide est essentielle : aucun amino-alcool, aucun éther d'aminooxyacide n'est anesthésique par lui-même. Mais est-il indispensable que l'acide éthérifiant soit l'acide benzoïque ? En aucune façon. Nous avons déjà vu que l'acide aminobenzoïque était plus actif. On peut remplacer l'acide benzoïque par n'importe lequel de ses homologues de la série aromatique, mais, jusqu'ici, on n'y a pas trouvé d'avantage. Il semble cependant que l'acide cinnamique renforce ce pouvoir anesthésiant. Quant au remplacement du reste acide aromatique par un reste d'acide gras, on n'a pas fait assez d'essais pour en tirer une conclusion nette. A partir d'un certain poids moléculaire, les dérivés des acides gras sont anesthésiques (Fourneau). L'acide hydrobenzoïque, qui est un acide gras, fournit des éthers fortement anesthésiques (Recherches de M. Madinaveitia, Cano et Ranedo).

La nature de la fonction alcoolique a une assez grande influence. On a fort peu étudié les dérivés des alcools primaires qui sont difficiles à préparer, le seul procédé de préparation général consistant dans la réduction des éthers dialcoylaminés (Gault). La *novocaïne* est l'unique exemplaire de dérivé d'alcool primaire ; elle est très peu anesthésique, mais, comme elle n'a pas d'isomères, elle ne permet pas la comparaison. Il faudrait essayer les dérivés de l'alcool butylique, à partir duquel il peut y avoir au moins trois isomères :

$$CH^3 - CH^2 - CHOH - CH^2N\begin{matrix} \diagup CH^3 \\ \diagdown CH^3 \end{matrix}$$

$$N\begin{matrix} \diagup CH^3 \\ \diagdown CH^3 \end{matrix} - CH^2 - CH^2 - CH - CH^2OH$$

$$CH^3.\underset{\displaystyle CH^3}{\underset{|}{C}}OH - CH^2N\begin{matrix} \diagup CH^3 \\ \diagdown CH^3 \end{matrix}$$

différant par la nature de l'alcool. Le seul cas connu de comparaison entre les deux isoméries est celui qui vient d'être étudié par

M. Launoy et Fuyimori qui ont comparé les dérivés benzoylés des amino-alcools en C^5 suivants :

$$CH^3.CH^2CHOH.CH^2\,CH^2N\begin{matrix}\diagup CH^3\\ \diagdown CH^3\end{matrix}$$

$$CH^3.\,CH^2.-\underset{\overset{|}{CH^3}}{COH}-CH^2N\begin{matrix}\diagup CH^3\\ \diagdown CH^3\end{matrix}\qquad\text{(Stovaïne)}$$

Il résulte de leur étude que le dérivé à fonction alcoolique tertiaire est à la fois plus toxique mais plus actif que le dérivé à fonction alcoolique secondaire. Il est juste de dire que, pour bien faire, il aurait fallu comparer deux dérivés dont les fonctions aminées et alcooliques fussent voisines.

La position respective des deux fonctions est-elle donc importante ? Certainement oui, car elle n'est pas sans influence sur les propriétés physiques ; tandis que les sels des éthers benzoylés des amino-alcools $\alpha\ \beta$ sont acides au tournesol, ceux des amino-alcools à fonctions plus éloignées sont rigoureusement neutres. C'est là une constatation peu connue qui peut avoir des conséquences pratiques dans l'établissement de la constitution de certains alcaloïdes. C'est ainsi qu'au début des travaux sur la cocaïne et la tropacocaïne on aurait pu affirmer que les fonctions alcooliques n'étaient pas en position α par rapport à la fonction aminée ; qu'au contraire dans l'éphédrine les fonctions sont voisines. Il y aurait donc intérêt, dans les recherches sur de nouveaux anesthésiques locaux, à envisager surtout la préparation d'amino-alcools 1,3. Toutefois il ne faudrait pas attribuer à cette faible acidité des dérivés 1,2, l'effet d'irritation momentanée qu'on observe quand on les instille dans l'œil et la douleur fugace qui est perçue à la première injection intradermique, car les deux isomères étudiés par M. Launoy (nous ne prendrons que cet exemple) ont exactement les mêmes inconvénients. L'action caustique sur les tissus et l'irritation dépendent sûrement des propriétés de la base libre (car la base est immédiatement libérée par le sang et les larmes).

Quant à l'influence que l'éloignement des fonctions exerce sur le pouvoir anesthésique, on ne la connaît pas.

Questions qui restent encore à résoudre dans le domaine des anesthésiques locaux. Nécessité de poursuivre les recherches dans ce domaine. Qualités que doit posséder un bon anesthésique.

Nous avons déjà indiqué au courant de cette leçon quels sont les côtés obscurs de la question des anesthésiques locaux ; nous y reviendrons en suggérant encore quelques directions vers lesquelles il serait intéressant d'orienter des recherches.

1° Faire varier la nature de l'acide éthérifiant ; comparer au besoin les dérivés optiques d'un même acide.

2° Etudier les acides oxyaminés comparés aux amino-alcools de même famille.

3° Etudier les dérivés des alcools aromatiques.

4° Etudier les isomères d'un amino-alcool : comparer par exemple les propriétés des isomères de l'alcool aminé en C^6 (il y en a neuf, sans compter les isomères optiques).

5° Comparer les isomères optiques d'un même amino-alcool. Cette étude aurait une importance capitale et il n'y a encore rien de fait dans cette voie.

Mais à quoi bon, dira-t-on, des recherches de cet ordre? N'avons-nous pas des anesthésiques excellents et n'est-il pas difficile de faire mieux? Certes oui, il est possible de faire mieux et l'anesthésique idéal est encore à trouver. Quelles devraient être ses propriétés ?

Un bon anesthésique doit être :

1° Très soluble dans l'eau ;

2° Stérilisable (en solution aqueuse par la chaleur) ;

3° Presque insipide ;

4° Très peu toxique ;

5° Il ne doit pas donner de sensation de cuisson quand on l'instille sous les paupières ou qu'on l'injecte sous la peau ;

6° Il doit avoir une forte action anesthésique, à la fois profonde, progressive et pas brutale ;

7° Il ne doit pas altérer les fibres nerveuses d'une façon permanente et doit disparaître sans laisser de traces ;

8° Il doit avoir une action vasoconstrictive manifeste et anémier les régions et les muqueuses avec lesquelles il vient en contact ;

9° Son prix ne doit pas être prohibitif ;

10° Il ne doit pas précipiter les sels de métaux lourds (mercure).

Toutes ces conditions, sauf la quatrième et la dixième, sont remplies par la cocaïne. Les autres anesthésiques les plus employés, la stovaïne, la novocaïne, remplissent au contraire la quatrième condition qui est, il est vrai, la plus importante, mais aucun d'eux ne remplit toutes les autres.

L'anesthésique idéal est donc à trouver. On pourrait maintenant se demander pourquoi une substance déterminée est anesthésique, mais il est bien difficile de répondre à cette question.

L'anesthésie locale consiste dans la diminution ou dans la suppression totale du fonctionnement des fibres nerveuses sensitives ; les nerfs moteurs ne doivent pas être atteints, pas plus que les muscles. L'anesthésique local a donc une affinité réelle pour le système nerveux périphérique et il le paralyse sans l'altérer d'une manière durable. Que se passe-t-il donc quand on injecte un anesthésique local ou qu'on l'instille sous les paupières ? D'abord la base est mise immédiatement en liberté, par suite de la décomposition du sel par les liquides alcalins de l'organisme. C'est à l'état de base que l'anesthésique est fixé par le nerf sans que l'on sache quelle est la nature de cette fixation. Il est vraisemblable qu'ici aussi les lipoïdes jouent un grand rôle et qu'il s'agit d'une action purement physique (au début tout au moins). Ce qui est certain, c'est que peu à peu l'alcaloïde est enlevé au nerf par l'irrigation continue dont il est l'objet et que le nerf reprend ses fonctions normales. Il semble donc que toute substance qui, injectée dans les tissus, se dissoudra de préférence dans les lipoïdes du nerf sensitif sera anesthésique. La plupart des hypnotiques sont dans ce cas, et tous sont plus ou moins des anesthésiques locaux. On a vu plus haut que l'alcool benzylique jouissait de cette propriété à un haut degré. Le phénoxypropanediol est également un anesthésique assez puissant, et tout fait penser qu'un nombre considérable de substances non encore étudiées sont dans ce cas.

SEPTIÈME LEÇON

LES ANTISEPTIQUES

La question des antiseptiques est extrêmement complexe et il faudrait des volumes pour la traiter convenablement. Il serait nécessaire, en premier lieu, de connaître exactement la nature chimique du contenu cellulaire, les réactions qui s'y passent, les phénomènes physiques qui y interviennent, puis la façon dont se comportent les éléments cellulaires vis-à-vis des substances étrangères avec lesquelles elles sont mises en contact.

Une cellule peut être tuée, non seulement parce que l'équilibre des combinaisons qui la constituent est détruit, et il suffit parfois des influences les plus faibles, mais encore parce que, dans le milieu extérieur, elle ne trouve pas tous les éléments nutritifs essentiels à son existence. [Nécessité du *zinc* pour le *Penicillium glaucum* (Raulin) et probablement pour tous les organismes vivants (Delèzenne), de l'*arsenic* (Armand Gautier, Bertrand), du *cuivre* (Maquenne, Fleurent)].

Si l'absence d'un élément constitutif des cellules empêche ou ralentit le développement de celles-ci, la présence dans le milieu extérieur de traces infinitésimales de certaines substances peut tuer les cellules qui y sont plongées. Il nous suffit de rappeler la célèbre expérience de Nægeli sur les algues, et celle de Delezenne et Suzanne Ledebt sur les poissons.

Les algues peuvent vivre dans l'eau distillée pure à la condition qu'elle soit distillée dans des appareils en verre. Si l'eau a simplement passé par un serpentin ou un robinet en cuivre, les algues meurent sans qu'il soit possible de déceler dans l'eau la moindre

trace de cuivre par les moyens connus. Delezenne et Suzanne Ledebt ont montré qu'il en était de même pour les poissons. Des vairons placés dans l'eau distillée ordinaire meurent au bout de deux à trois heures ; au contraire, dans l'eau redistillée dans des appareils en verre, ils vivent au moins vingt-cinq jours. Chose curieuse, si on ajoute un peu d'eau de source à l'eau distillée ordinaire, les poissons y vivent parfaitement.

Enfin, Sauton constate qu'en mettant une feuille d'argent dans une culture de bacilles tuberculeux fraîchement ensemencée, la culture ne se développe pas, alors qu'on ne peut déceler l'argent dans le liquide filtré.

Même l'oxygène de l'air, qui est indispensable à la vie, est toxique à très faible dose pour les microbes anaérobies quand il y est en excès sur la quantité tout à fait minime qui leur est convenable ; ils préfèrent se procurer cet oxygène par des moyens qui leur sont particuliers et qui leur permettent de le proportionner exactement à leur développement.

Enfin, tous les travaux qui se font actuellement sur les vitamines et les facteurs accessoires de la nutrition peuvent s'appliquer aux microorganismes.

Ainsi comprise, la notion d'antisepsie s'élargit ; elle s'étend à toute substance, à tout milieu impropre à la vie des microbes. *En général cependant, quand on parle d'antiseptiques, on a surtout en vue les bactéricides*, c'est-à-dire les substances qui tuent rapidement les microbes. Nous devrions donc conserver le terme d'antiseptique pour toute substance qui s'oppose au développement des germes, sans nécessairement les tuer et, si elle les détruit, dire qu'elle est bactéricide. Mais, selon l'usage, nous emploierons indistinctement les deux termes.

Les antiseptiques et bactéricides se rencontrent dans le règne minéral ou parmi les produits organiques naturels ou synthétiques. Il faut distinguer entre les antiseptiques internes et les antiseptiques externes ; les premiers sont à la base de la chimiothérapie des maladies infectieuses. Nous nous occuperons donc exclusivement des antiseptiques externes, principalement de ceux qui n'appartiennent pas au règne minéral.

Beaucoup d'antiseptiques ont des affinités pour les albumines,

les graisses, avec lesquelles ils forment des combinaisons plus ou moins stables, généralement moins actives que les substances pures. Leur puissance antiseptique dans les milieux aqueux ou faiblement salins est hors de comparaison avec celle qu'ils exercent en présence des liquides complexes de l'organisme. De cette notion importante découlent plusieurs conséquences : en premier lieu, il est extrêmement difficile, même aux antiseptiques les plus puissants *in vitro*, d'atteindre par la voie intraveineuse et intramusculaire (et à plus forte raison par la voie gastrique) l'agent déterminant une maladie contagieuse ; en deuxième lieu, même dans le traitement des plaies infectées, il est difficile de réaliser une antisepsie tant soit peu parfaite ; en troisième lieu, les antiseptiques ayant pour le moins autant d'affinité pour les cellules de l'organisme que pour les microbes, il a été impossible jusqu'ici d'obtenir une stérilisation complète sans nuire dans une certaine mesure à la vie cellulaire, et sans influencer défavorablement la réfection des tissus. Et ce qui rend encore plus malaisé la solution du problème, c'est que beaucoup de microbes, lorsqu'ils sont soumis à certaines influences défavorables, tendent à se transformer dans leur forme de plus grande résistance (spores).

Enfin, beaucoup d'entre eux sont saturés de matières cireuses, enveloppés de chitine, ce qui s'oppose à leur imprégnation, alors que les cellules de l'organisme sont au contraire plus fragiles et dépourvues d'enveloppe proprement dite.

Ajoutons que les microbes s'habituent aux antiseptiques ; parfois même ils s'y adaptent au point d'exagérer leurs fonctions diastasiques et leur virulence (1).

L'action des antiseptiques sur le microorganisme, à moins d'employer des doses massives, se révèle donc par des manifestations et contradictions diverses, mais il y en a bien d'autres que celles que nous venons de signaler. Les germes, tout en n'étant pas tués, peuvent cependant ne pas proliférer, ou perdre la propriété de donner des spores. Quand il s'agit, par exemple, du charbon,

(1) Même dans des solutions de sublimé, même dans la soude à 15 p. 100, même dans l'acide sulfurique à 10 p. 100, des moisissures, des microbes peuvent vivre et se développer.

cette action antisporogénétique s'accompagne d'un affaiblissement considérable de la virulence. Certains microbes perdent leurs propriétés chromogènes, d'autres leur mobilité, d'autres leur pouvoir fermentaire.

Pour toutes les raisons que nous venons d'exposer, il n'est pas surprenant que la notion d'antisepsie ait subi quelques fluctuations pendant la guerre qui a été, en vérité, l'occasion d'une expérimentation comme il n'en fut jamais. Ce qui a changé surtout, ce sont les opinions sur leur efficacité, les uns la niant complètement, les autres l'exagérant, jusqu'à ce qu'il s'établisse une opinion moyenne qui peut se traduire ainsi : l'excision aussi complète que possible des tissus mortifiés et fortement infectés doit être la règle; dans ce cas, comme dans celui des blessures superficielles légères, comme dans celui des plaies limitées anciennes (ostéomyélite), les antiseptiques peuvent exercer leur action efficacement à des doses faibles.

En fait, l'antiseptique idéal est encore à trouver ; peut-être faut-il autant d'antiseptiques que d'agents infectieux, car un poison trop général pour les microbes serait aussi un poison de toutes les cellules. Il faudrait, dans tous les cas, qu'un bon antiseptique atteigne l'agent infectieux dans les profondeurs des tissus infectés sans en altérer sensiblement la partie saine, et sans nécessairement même être introduit par la plaie (1). Il devrait agir aussi bien, sinon mieux, en présence des liquides de l'organisme que dans des milieux aqueux. Tout cela n'est pas impossible à réaliser : certaines matières colorantes, le vert malachite, la trypaflavine, la vuzine (octylhydrocupréine) se rapprochent du but à atteindre.

Mais, sans doute, les moyens bactériologiques, vaccins, sérums, conduiront mieux que la chimie à des antiseptiques vraiment spécifiques. En somme, il ne faut pas demander actuellement aux antiseptiques plus que ce qu'ils peuvent donner ; leur action ne dépasse pas une certaine profondeur de la plaie, et ils sont débordés, pour ainsi dire, quand l'infection est accentuée.

(1) Sans paradoxe, le meilleur antiseptique externe devrait atteindre l'extérieur par l'intérieur.

PHÉNOL ET DÉRIVÉS

Le *phénol* a eu une grande vogue au moment où Lister introduisit la pratique des antiseptiques dans les opérations chirurgicales. Longtemps encore après Lister, il a été employé presque exclusivement par ses disciples, en particulier par Lucas Championnière qui lui a dû la plus grande partie de ses succès à un moment où on ne croyait généralement pas à l'antisepsie. Il est presque abandonné maintenant pour cet usage, grâce plutôt au progrès de l'asepsie qu'à l'introduction d'autres antiseptiques. Il est encore très employé dans des cas particuliers comme la stérilisation des instruments, la conservation des ligatures, la désinfection des locaux.

Pour ces derniers emplois, il est remplacé par ses homologues : les *crésols*. Les crésols sont moins toxiques que le phénol. Des trois isomères c'est le méta qui agit le plus énergiquement. Ils sont peu solubles dans l'eau, ce qui aurait limité leur emploi, non seulement parce qu'on n'aurait pas pu en préparer des solutions suffisamment fortes, mais aussi parce qu'il aurait été difficile, après les avoir répandues sur le sol ou mélangées à des vêtements ou à du linge, de les enlever sans des lessives prolongées et l'emploi d'un dissolvant volatil ; aussi s'est-on efforcé de les rendre plus solubles ou du moins facilement émulsionnables.

Déjà, il y a bien longtemps, un pharmacien de Bayonne, Lebœuf avait réussi à émulsionner les goudrons (coaltar saponiné Lebœuf) et avait ainsi réalisé un antiseptique qui jouit pendant longtemps d'une grande vogue. Il employait le bois de Panama.

Pour les crésols, on emploie surtout la soude et les savons, par exemple le savon de résine (*créoline Pearson*), mais aussi le crésotinate de soude (*solvéol*), le crésoxyacétate de soude (*crésine*), le sulforicinate de soude, etc.

Les *lysols* contiennent des phénols unis à certains carbures aromatiques parmi lesquels celui qui jouerait le plus grand rôle est la méthylnaphtaline. Le *lysol* est proche parent du coaltar saponiné, mais il est émulsionné parun savon à l'huile de lin.

Un autre procédé qui rend les phénols solubles consiste à y fixer une fonction acide dont on fait ensuite le sel de soude ou

n'importe quel sel. C'est ainsi qu'on a essayé de substituer l'acide salicylique au phénol. L'acide phénolsulfonique est connu sous le nom d'*aseptol*.

Les sels de zinc, de mercure, de soude, etc., de l'acide diodiphénolsulfonique seront étudiés plus loin sous le nom de *sozoiodols*.

Les autres phénols employés sont les suivants : le *thymol*, le *gayacol*, la *résorcine*, le *pyrogallol*, l'*eugénol*, l'*allylphénol* ou *chavosote* et enfin les *naphtols*. Les plus actifs parmi les homologues du phénol seraient les xylénols, en particulier le méta, mais ils n'ont pas été utilisés.

Des deux naphtols, le plus toxique est le dérivé α. Le sel de soude du naphtol β est la *microcidine* préconisée par Lucas Championnière.

Le naphtol est peu employé comme antiseptique, sauf pour la conservation des ligatures et pour les lotions antiseptiques du cuir chevelu. Par contre, certains de ses dérivés ont trouvé des emplois variés. L'*épicarine* est le sel de soude de l'acide oxynaphtylorthooxymétatoluique;

$$(CO^2H)\,(OH)\,C^6H^3CH^2.\,C^{10}H^6OH$$

C'est un antiseptique assez puissant employé surtout dans la médecine vétérinaire, dans le traitement de l'herpès et de la rogne des chiens.

La réduction des naphtols conduit aux tétrahydronaphtols. Le dérivé β est un antiseptique beaucoup plus puissant que le naphtol ; on le connaît sous nom de *tétraline*.

PRODUITS DE SUBSTITUTION DU PHÉNOL

Parmi les produits de substitution du phénol, les plus intéressants sont les dérivés halogénés, en particulier ceux du naphtol. Ehrlich et Bechhold ont fait un important travail sur le pouvoir antiseptique de ces dérivés halogénés. Ils ont vu qu'il augmentait avec le nombre d'halogènes introduits dans la molécule, que les crésols halogénés étaient plus antiseptiques que les phénols halogénés, et que le maximum paraissait atteint avec le tribromonaphtol qui, *in vitro*, est un des plus puissants antiseptiques connus.

Toutefois cela dépend des espèces microbiennes. Il y a là un cas de spécificité assez remarquable que Bechhold appelle demi-spécificité. Ainsi, pour ne donner qu'un exemple, le dibromonaphtol est plus actif que le tribromonaphtol vis-à-vis du Coli, alors que c'est le contraire qui se produit vis-à-vis du Staphylocoque, du Bacille de la diphtérie, etc. En somme, dans cette série, il n'y a aucun corps qui soit également antiseptique pour tous les microbes.

Pour des raisons pratiques et surtout à cause de son faible pouvoir hémolytique (les dérivés mono et dibromés sont fortement hémolytiques), on a choisi le tribromonaphtol qui est connu sous le nom de *providoforme.*

Les éthers sels des phénols, sauf le salol, sont surtout employés à l'intérieur comme antiseptiques intestinaux : *benzonaphtol*, *bétol*, etc. Parmi les éthers oxydes, seul le gayacol est employé ; il a déjà été étudié en détail dans une autre leçon.

Dans la série des aminophénols, on ne connaît pas d'antiseptiques externes; quelques urées très compliquées des aminonaphtolsulfoniques doivent cependant être signalées en passant. L'urée de l'aminobenzamide de l'acide aminonaphtoldisulfonique serait très active contre les Trypanosomes (D. R. P. 278 122).

Un cas particulier parmi les phénols est constitué par les oxyquinoléines dont les deux représentants les plus connus sont le quinosol et l'oxyquinaseptol.

Le *quinosol* se prépare en chauffant l'orthoamidophénol avec du sulfate de soude, de la glycérine, de l'acide sulfurique et du nitrophénol. On obtient ainsi l'orthooxyquinoléine dont on fait le sulfate neutre. C'est un antiseptique inoffensif, qui, à très faibles doses, s'oppose au développement des moisissures et que, pour cette raison, on utilise pour la conservation des sérums (Nicolle).

L'*oxyquinaeptol* est une combinaison de l'acide oxyphénolsulfonique avec l'oxyquinoléine.

Avant de passer au chapitre du formol, disons quelques mots des acides aromatiques.

L'acide benzoïque est un antiseptique faible qui est surtout employé pour la conservation des confitures, des légumes. Son

homologue, l'acide phénylacétique, est sensiblement plus actif; l'activité augmente du reste avec le poids moléculaire de la chaîne latérale, tout au moins jusqu'à l'acide phénylbutyrique, mais, sauf l'acide benzoïque, les autres acides n'ont pas été employés. L'acide benzoïque est aussi très employé à l'état de benzoate de benzyle, sous le nom de *péruscabine*; cet éther remplace avantageusement le baume du Pérou ; il est en effet tout aussi actif, peu odorant et incolore. Il est encore mis dans le commerce sous le nom de *péruol*, en solution dans l'huile de ricin.

Nous ne parlerons pas ici, bien entendu, de l'acide salicylique dont nous nous sommes déjà occupé dans une précédente leçon.

Le formol. — Le formol est surtout employé pour la désinfection des locaux. Pour cet usage on se sert de divers dispositifs dits formolateurs qui pulvérisent la solution à 40 p. 100 ou qui la portent à l'ébullition ; ou bien on emploie des appareils qui dépolymérisent le trioxyméthylène, produit de condensation de la formaldéhyde.

Un moyen commode pour désinfecter une pièce sans outillage coûteux consiste à ajouter de l'eau à un mélange de trioxyméthylène et de bioxyde de baryum (*autan*) ou de trioxyméthylène et d'hypochlorite de chaux (*aldogène*) ou de permanganate de chaux.

Pour l'usage interne, il est nécessaire, à cause des propriétés irritantes du formol, de le combiner, soit avec l'amidon (*amyloforme*), soit avec la dextrine (*dextroforme*), soit avec l'albumine, etc., mais tous ces produits n'ont pas eu beaucoup de succès. Une combinaison plus intéressante est la *formicine*, qui est un produit de l'action du formol sur l'acétamide et a pour formule :

$$CH^3\ CO\ NH\ CH^2\ OH$$

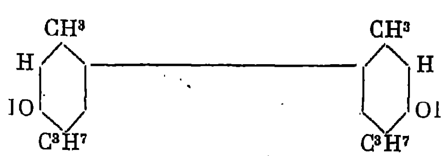
La formicine est liquide et a été surtout préconisée pour la stérilisation des instruments de chirurgie.

Un antiseptique interne, principalement des voies urinaires, qui est énormément employé, est l'héxaméthylènetétramine (*urotropine*, *urométine*, etc.), que nous n'avons pas à étudier ici.

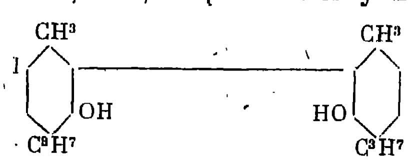
Dérivés halogénés. — L'*iodoforme* et les hypochlorites illustrent cette série d'antiseptiques.

L'iodoforme a été employé pendant très longtemps au pansement sec des plaies et, pour cet usage, il n'a pour ainsi dire jamais été complètement remplacé. Il a cependant des inconvénients : odeur désagréable et prix élevé. Il faut ajouter, qu'employé en grande masse, il provoque souvent des phénomènes d'intoxication; aussi il y peu de domaines dans lesquels se soit davantage exercée la sagacité des chimistes. Les premiers essais ont eu pour but de masquer l'odeur de l'iodoforme; mais, ou bien les combinaisons étaient trop stables et ne possédaient pas les avantages de l'iodoforme, ou, au contraire, elles étaient trop facilement décomposées par l'eau. Inodores au début, elles ne manquaient pas de dégager rapidement l'odeur caractéristique de l'iodoforme.

Parmi ces dernières combinaisons, nous signalerons les combinaisons de l'iodoforme avec l'hexaméthylènetétramine ou *iodoformogène*; la combinaison avec le tanin. Cette voie fut bientôt abandonnée et l'on chercha désormais beaucoup moins à utiliser à tout prix l'iodoforme qu'à faire entrer l'iode dans des combinaisons peu odorantes dont il puisse être facilement libéré. La plus connue de ces combinaisons est l'aristol (dithymoldiiodé) de Messinger et Wortman, auxquels ces auteurs ont attribué la formule suivante :



qui est peu vraisemblable. D'après Bougault, la formule serait celle d'une quinone ; mais, d'après Moles y Marquina, l'aristol



posséderait deux fonctions phénoliques. Ce serait véritablement le diiododithymol.

Il est à peu près certain, dans tous les cas, que l'iode se trouve en grande partie dans le noyau. Quoi qu'il en soit, il n'est pas indispensable qu'il dégage à tout prix son halogène et il n'en est pas moins à l'heure actuelle un des meilleurs succédanés de l'iodoforme, aussi bien pour l'usage externe que pour l'usage interne (1).

Dans la même voie, on a proposé l'iododiisobutylcrésol ou *europhène* $[C^6H^2 (C^4H^9) (CH^3) OI (C^6H^3O) (CH^3) (C^4H^9]$; le *losophan* qui est le triiodocrésol ; la tétraiodophénolphtaléine ou *nosophène*, obtenue en faisant réagir le chlorure d'iode sur la phtaléine sodée ; *l'iodol* ou tétraiodopyrol (Ciamician et Silber).

L'*isoforme* est le paraiodoanisol $C^6H^4\left\langle\begin{array}{l}OCH^3\\ IO^2\end{array}\right.$, qu'on prépare en oxydant l'iodanisol par du chlore ou du permanganate de potasse.

L'iodanisol est explosif ; aussi on ne l'emploie que mélangé avec son poids de phosphate de calcium.

Nous avons déjà parlé des sozoiodols ; l'un d'eux est le sel de potassium de l'acide phénoldiiodosulfonique ; citons enfin le *vioforme* ou iodochloroo xyquinoléine ; l'*iodofan* ou iododioxybenzol ; la *chryséine* (Mouneyrat), dérivé iodé de l'urotropine, etc.

Chlore. — Pour la désinfection en masse, pour des usages très étendus, le chlore a l'immense avantage d'être d'un prix très bas tout en étant un des plus puissants bactéricides connus. C'est surtout sous la forme d'hypochlorites alcalins (eau de Javel ; liqueur de Labarraque) ou d'hypochlorite de chaux, que le chlore est utilisé. Les solutions concentrées d'hypochlorite de soude sont assez stables, mais elles sont beaucoup trop toxiques, tandis que les solutions étendues sont instables. Dakin a beaucoup étudié la stabilisation des solutions d'hypochlorite ; il a établi les meilleures conditions de leur emploi, et, sous le nom de *liqueur de Dakin*, les armées, en particulier les armées allemandes et les armées anglaises, en ont fait un emploi considérable, grâce surtout à la technique si parfaite décrite par le grand chirurgien *Carrel*. La liqueur de

(1) Pour la préparation, voir le travail de Moles y Marquina (*Annales de la Sociedad española de Fis. y Quim.* 1919).

Dakin est une solution contenant 0,45 à 0,50 p. 100 de ClONa neutralisé par l'acide borique (1).

La solution d'hypochlorite ne se conserve pas longtemps, même en présence d'acide borique; aussi Dakin s'est-il préoccupé de trouver des substances transportant facilement le chlore et l'abandonnant au contact des plaies. Les recherches ont abouti à la préparation de la *chloramine T* qui est soluble dans l'eau, et de la *dichloramine* qui est insoluble. La chloramine T est le sel de soude de la chlorotoluènesulfonamide :

$$C^6H^4\begin{cases} CH^3 \\ SONaNCl \end{cases}$$

On l'obtient en chauffant légèrement une molécule de toluène-parasulfamide avec une solution alcaline d'hypochlorite de soude à 5 p. 100 (une mol. et demie) ; on ajoute au mélange une demi-molécule d'une solution saturée de chlorure de sodium cristallisé ; le sel qui se précipite cristallise avec trois molécules d'eau. Il est très soluble dans l'eau.

La dichloramine se prépare en saturant par le chlore un mélange de 500 grammes de toluène parasulfonamide, de 1 kilogrammed'acétate de soude et de 1 kilogramme de chloroforme dans 5 litres d'eau'La dichloramine passe dans le chloroforme dont elle est isolée par évaporation. Il faut la conserver à l'obcurité ainsi que ses solutions. La dichloramine T est insoluble dans l'eau, elle s'emploie dans l'huile eucalyptolée et dans la paraffine chlorée (chlorcosan) à des dilutions variant entre 5 p. 100 et 10 p. 100.

Il n'y a pas d'autres dérivés chlorés intéressants à signaler. Parmi les dérivés du brome, seul, ainsi que nous l'avons déjà signalé, le tribromonaphtol a été très utilisé en Allemagne sous le nom de *providoforme*, surtout pour le pansement des plaies de guerre. Toutefois, un dérivé du tribromophénol et du bismuth (*xéroforme*) est également très employé.

Dérivés du soufre. — Sauf l'ichtyol, presque aucun des nombreux dérivés du soufre qui ont été proposés ne s'est maintenu

(1) Pour les détails, voy. l'ouvrage de Dakin et Dunham sur les antiseptiques.

dans la thérapeutique comme antiseptique. Cependant certaines essences soufrées, comme l'*essence de moutarde*, sont de puissants antiseptiques. Cette dernière, du reste, entre dans la composition d'une spécialité bien connue : l'*aniodol*. On connaît, d'autre part, depuis longtemps, les propriétés antiseptiques de l'essence d'ail, préconisée autrefois contre la tuberculose (Sejournet) et le choléra, et tout récemment contre la grippe ; enfin les essences de crucifères (raifort et cresson, cochlearia) entrent dans la composition de beaucoup d'antiseptiques de la bouche (dentifrices). Un dérivé bien connu de l'essence de moutarde est la *thiosinamine* ou allyl-sulfourée. Enfin, sous le nom d'*intramine*, Mac Donagh a préconisé le disulfure de diphénylamine, pour remplacer le salvarsan.

Mais le plus employé des dérivés du soufre est l'*ichtyol* qui provient de la distillation de bitumes soufrés d'origine animale (poissons). Ces bitumes sont abondants dans le Tyrol. Les huiles sont traitées par l'acide sulfurique et fournissent un acide sulfoné qu'on emploie à l'état de sel ammoniacal.

Puisque nous avons parlé d'essences de crucifères, nous rappellerons que d'autres essences non sulfurées, telles que celles de niaouli (*goménol*), d'eucalyptus, de menthe, de cannelle, de girofle, sont également douées de propriétés bactéricides énergiques et sont encore très usitées sous toutes les formes dans la médecine domestique. Le principe constituant de l'essence de menthe ou *menthol*, éthérifié par l'acide éthoxyacétique, constitue la *coryfine* qui s'emploie à la place de menthol soit sous la forme de pastilles, soit sous la forme d'onctions.

Sels de bismuth. — Les sels de bismuth sont surtout appliqués à l'usage interne. Cependant quelques combinaisons insolubles ont un emploi extrêmement étendu comme poudres antiseptiques et, concurremment avec l'aristol, ont presque complètement détrôné l'iodoforme. La plus connue de ces combinaisons est le *dermatol*, ou sous-gallate de bismuth, qui est une excellente préparation.

Une combinaison de dermatol et de formol ou méthylène digallate de bismuth, est connue sous le nom de *bismal*.

L'*airol* est le dermatol iodé qu'on obtient en traitant l'acide gallique par l'oxyiodure de bismuth, ou bien en traitant une solu-

tion d'acide gallique et d'iodure de potassium par l'hydrate de bismuth dissous à la faveur de l'acétate de sodium. Le mélange est chauffé jusqu'à ce que la couleur du précipité devienne verdâtre.

Citons encore l'*eudoxine* ou tétraiodophtaléine de bismuth, et enfin le *xéroforme* dont nous avons déjà parlé.

Sels d'argent. — En dehors de l'argent colloïdal électrique, l'*électrargol*, dont nous n'avons pas à nous occuper ici, les combinaisons argentiques actuellement employées comme antiseptiques soit à l'intérieur soit à l'extérieur, sont presque toutes des colloïdes à base d'albumose ou de peptones. La plus connue est le *collargol* qui contient jusqu'à 90 p. 100 d'argent, et qui se prépare en traitant une albumine par la soude puis par l'oxyde d'argent, et en poursuivant les traitements successifs par ces deux agents jusqu'à ce que la teneur en argent soit suffisante Les contrefaçons du collargol ne contiennent généralement pas plus de 70 p. 100 d'argent.

La préparation du *protargol* ou *protéinate argentique* est basée sur un autre principe : on l'obtient en dissolvant du caséinate d'argent par une peptone ou une albumose, cette dernière étant elle-même obtenue en chauffant une albumine avec l'acide oxalique ou l'acide sulfurique. La matière qui sert à préparer le protargol est donc beaucoup moins hydrolysée que celle qui sert de base au collargol. Le protargol n'est pas, à proprement parler, de l'argent colloïdal, car il contient seulement 7 à 8 p. 100 d'argent ; il est d'une couleur jaune chamois et se dissout lentement dans l'eau ; il est en partie précipité par l'ébullition.

L'*argyrol* est intermédiaire entre le protargol et le collargol ; il contient 20 p. 100 d'argent et sa solution est très foncée.

Citons encore parmi les dérivés de l'argent : l' *albargine* ou gélatose argentique ; le *nargol* ou nucléinate d'argent ; l'*argoline ;* le *novargan ;* l'*omorol ;* l'*actol*, et enfin le *septacrol*, combinaison argentique de la trypaflavine.

Matières colorantes. — Beaucoup de matières colorantes se fixent électivement sur certains tissus et on sait qu'on les emploie pour la coloration des microbes. Il était naturel de penser que cette fixation sur les microbes indiquait que ces derniers étaient atteints et que cela n'était pas sans les troubler dans leur fonctionnement. Toutefois, le fait que les microbes sont colorés sur la

lame de verre qui sert à les examiner ne veut pas dire qu'ils le sont également dans l'organisme vivant. Du reste, dans l'organisme, les matières colorantes se transforment en leurs leucobases incolores, sauf dans quelques cas particuliers, comme celui du bleu de méthylène qui colore électivement l'extrémité de certains nerfs. Le même bleu de méthylène, qui a une action très intense sur les parasites de la malaria *in vitro*, ne les colore pas et ne les atteint pas *in vivo*. Par contre, un dérivé de l'oxazine colore les centrosomes ou blépharoblastes des trypanosomes *in vivo*.

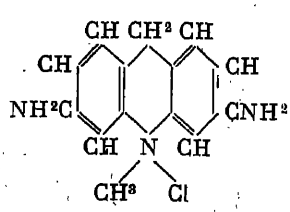
Le *vert malachite* est une matière colorante du groupe du triphénylméthane. C'est le chlorhydrate de tétraméthyldiaminotriphénylméthane.

Il se prépare en condensant la benzaldéhyde avec deux molécules de diméthylaniline en présence d'une quantité d'acide chlorhydrique, correspondant environ aux deux tiers de la diméthylaniline. On oxyde la leucobase par l'oxyde de plomb et on précipite la matière colorante à l'état de chlorozincate.

Seul ou combiné avec du chlorure de mercure, le vert malachite a été employé pendant la guerre, principalement par les Anglais (Filde). La combinaison mercurielle se prépare en mélangeant des solutions alcooliques de vert et de bichlorure de mercure. La solution est employée telle quelle, en pulvérisation, pour le traitement des plaies superficielles, et dans le traitement de l'ostéomyélite.

Le *vert brillant* est un dérivé tétraéthylé correspondant au vert malachite. Il a été surtout employé par Browning. Il possède un pouvoir bactéricide intense.

C'est surtout la *trypaflavine* (acriflavine) qui a été utilisée et qui semble devoir rester dans la thérapeutique. C'est un antiseptique puissant qui a la propriété précieuse d'agir dans les milieux organiques (sérums) encore mieux que dans l'eau. La trypaflavine est le chlorure de 3, 6 diamino N méthylacridium.



On la prépare en chauffant le produit de la condensation du formol avec l'aniline (triméthylèneaniline ($C^6H^5 : N = CH^2)^3$ avec du chlorhydrate d'aniline agissant comme catalyseur. On obtient ainsi la méthylènedianiline (Benda, *Ber.*, 65, 1912, p. 178) qu'on nitre par le mélange sulfonitrique. Les groupes nitrés se fixent principalement sur les deux fonctions ortho par rapport à CH^2, On réduit les fonctions nitrées et on chauffe la diamine avec une molécule d'HCl à 135-140°. On obtient ainsi la diaminoacridine ou *proflavine* qui possède déjà, d'après Dakin, des propriétés antiseptiques marquées, quoique légèrement inférieures à celles de la trypaflavine. La proflavine traitée par le chlorure de méthyle (après avoir garanti les fonctions aminées) fournit la trypaflavine. La trypaflavine est employée à 1/1000 dans de l'eau physiologique. Pour donner une idée approximative de sa puissance d'action, nous dirons qu'une culture de staphylocoque dans du sang défibriné contenant 600 000 germes dans une goutte, est rendue stérile en huit heures par une quantité de trypaflavine correspondant à 0,03 p. 100, et la solution reste stérile indéfiniment dans les mêmes conditions. Le vert brillant ne donne pas une stérilisation complète et la quantité de microbes, après avoir considérablement diminué, atteint, après vingt-quatre heures, le nombre primitif.

En dehors du traitement des plaies infectées, les antiseptiques sont aussi employés pour la désinfection des porteurs de germes. Pendant la guerre, cette désinfection a été pratiquée sur une grande échelle, soit à l'aide de pulvérisations de vapeurs antiseptiques dans une atmosphère close où les soldats devaient rester pendant dix à quinze minutes, soit par le traitement local des fosses nasales à l'aide de solutions antiseptiques.

Cette désinfection a donné d'excellents résultats dans les infections à méningocoques, mais ces résultats furent moins bons dans les cas des germes diphtériques, et nuls dans les cas de pneumocoques. Les antiseptiques employés étaient la chloramine, l'iode, le gayacol, l'argyrol, etc.

Avec l'eucupine on a observé de bons effets dans les infections à pneumocoques.

On a dû en outre réaliser la stérilisation des locaux, et enfin celle de l'eau. Pour stériliser l'eau on a surtout employé en France

le permanganate (poudre Lambert), l'iodate de potassium (poudre Vaillard) et enfin et surtout l'hypochlorite de soude ou eau de Javel.

Un produit très intéressant pour la stérilisation de l'eau est l'*halazone* de Dakin. C'est la dichloramine correspondant à l'acide sulfobenzoïque. On l'emploie en comprimés mélangés à du borate de soude. 4 milligrammes de substance active suffisent pour 1 litre d'eau. Sa formule est la suivante :

$$C^6H^4 \left\langle \begin{array}{l} CO^2H \\ SONCl^3 \end{array} \right.$$

HUITIÈME LEÇON

DÉRIVÉS ORGANIQUES DE L'ARSENIC

DÉRIVÉS DE LA SÉRIE GRASSE

Nous ne nous étendrons pas beaucoup sur les dérivés arsenicaux de la série grasse, malgré tout l'intérêt qui s'y attache au point de vue chimique, parce que ces dérivés n'ont jusqu'ici joué qu'un rôle secondaire dans le traitement des maladies infectieuses, tandis que ceux de la série aromatique, au contraire, constituent le fondement le plus important des travaux de chimiothérapie et ont à leur actif des succès éclatants.

Les principaux médicaments arsenicaux à radicaux organiques aliphatiques sont les *cacodylates* et les *méthylarsinates*.

Il semble que le premier dérivé organique connu de l'arsenic ait été la liqueur fumante de Cadet, découverte en 1760 par le pharmacien militaire Louis Cadet, en chauffant l'acide arsénieux avec l'acétate de potasse. Cette substance, inflammable à l'air, d'une odeur repoussante, fut étudiée par Thénard et surtout par Bunsen. Ce dernier montra que la liqueur de Cadet était constituée en grande partie par une combinaison de carbone, d'hydrogène, d'arsenic et d'oxygène et que, tout comme dans l'oxyde de potassium, l'oxygène y était remplaçable par d'autres métalloïdes : soufre, iode, chlore, etc. etc., le groupe arsénocarboné se retrouvant toujours intact dans les diverses combinaisons. A ce groupe : $(CH^3)^2As$, Berzelius donna le nom de *cacodyle*.

La liqueur de Cadet est en grande partie constituée par l'oxyde de cacodyle : $(CH^3)^2 As — O — As (CH^3)^2$ qui ne fume pas et qui n'est pas inflammable, mais elle contient aussi un peu de cacodyle

libre $(CH^3)^2 As — As (CH^3)^2$ très oxydable qui lui communique son inflammabilité (1).

Nous pouvons avoir deux séries de produits cacodyliques : celle dans laquelle le noyau cacodyle fonctionne comme monovalent, et celle où il est trivalent.

Voici les principaux dérivés connus dans la première série :

Cacodyle ou Dicacodyle................	$(CH^3)^2 As — (CH^3)^2$
Hydrure de cacodyle ou Diméthylarsine.	$(CH^3)^2 AsH$
Chlorure de cacodyle...................	$(CH^3)^2 AsCl$
Cyanure de cacodyle...................	$(CH^3)^2 AsCy$ (2).

Dans la deuxième série, on connaît :

L'acide cacodylique.....................	$(CH^3)^2 AsO\ OH$.
Les sels de tétra-alcoyl-arsénium.......	$I\ As\ (CH^3)^4$.

Acide cacodylique. — L'acide cacodylique, $(CH^3)^2 AsO.OH$, peut être considéré comme de l'acide arsénique dont 2 OH sont remplacés par 2 CH^3.

La seule source industrielle de l'acide cacodylique est l'huile de Cadet qui se forme, on l'a vu, en chauffant l'acétate de potasse (3) et l'acide arsénieux :

$$4\ CH^3CO^2K + As^2O^3 = (CH^3)^2 AsOAs (CH^3)^2 + 2\ CO^3K^2 + 2\ CO^2.$$

On rectifie dans un courant d'acide carbonique et on oxyde en liqueur aqueuse par l'oxyde de mercure.

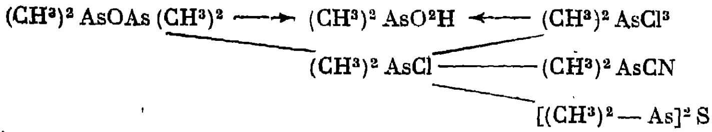
L'acide cacodylique est cristallisé, très soluble dans l'eau et l'alcool. Il se caractérise par une extrême stabilité vis-à-vis des agents oxydants. *Il est neutre à l'hélianthine et acide à la phtaléine.* Il a des propriétés amphotères et donne des combinaisons instables avec les acides.

L'oxyde de cacodyle sert non seulement à préparer l'acide cacodylique, mais encore tous les autres dérivés du cacodyle par une série de réactions dont quelques-unes peuvent être représentées par les formules suivantes :

(1) D'après un brevet récent de MERCK, de petites quantités de soufre rendent l'huile de Cadet non inflammable.

(2) L'hydrate de cacodyle, correspondant à la potasse : $(CH^3)^2 AsOH$ est inconnu.

(3) L'acétate de soude donne de mauvais rendements.



Acide méthylarsinique. — En dehors de l'acide cacodylique, seul dérivé employé de la diméthylarsine, on utilise aussi l'acide méthylarsinique qui appartient à la série de la monométhylarsine et dans lequel un seul CH^3 est lié à l'arsenic.

L'acide méthylarsinique $CH^3AsO\ (OH)^2$ est donc de l'acide cacodylique dans lequel un CH^3 est remplacé par OH.

Du reste, comme nous le verrons plus loin, on peut obtenir l'acide méthylarsinique en partant de l'acide cacodylique.

Le procédé industriel pour préparer l'acide méthylarsinique consiste à méthyler l'acide arsénieux. La méthylation se fait par l'iodure de méthyle (Meyer) ou par le sulfate de méthyle (Auger); elle est représentée par la formule :

$$2\ CH^3\ I + As^2O^3 + 6\ NaOH = 2\ CH^3As\ O^3Na^2 + 2\ NaI + 3\ H^2O$$

A l'arsénite de soude peut être attribuée l'une des deux formules suivantes :

$$Na\ AsO\ (ONa)^2$$

qui explique mieux la réaction, ou :

$$As\ (ONa)^3$$

qui suppose : soit une addition préalable de ICH^3 pour faire :

$$\begin{matrix} I \\ CH^3 \end{matrix} \!\!> As\ (ONa)^3$$

soit une transposition de l'éther :

$$As\ (ONa)^2\ OCH^3$$

Cette méthode ne s'applique pas aux homologues de l'acide méthylarsinique; il faut remplacer, dans ce cas, l'arsénite de soude par l'arsénite de potasse et les rendements sont mauvais (Dehn).

Nous devons maintenant signaler les diverses réactions qui permettent de passer du groupe cacodyle au groupe méthylarsine (et réciproquement) ou qui, en dehors des méthodes industrielles,

conduisent aux dérivés organiques aliphatiques de l'arsenic. Beaucoup de ces réactions appartiennent du reste à la série aromatique aussi bien qu'à la série grasse.

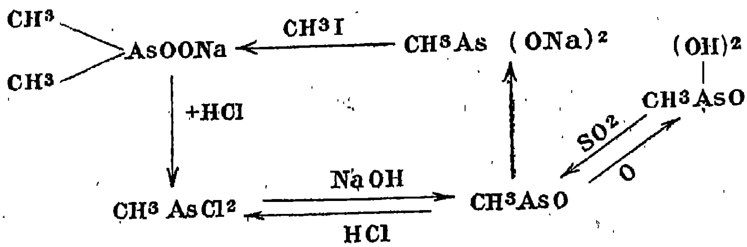
I. Le méthylarsinate de soude, traité en liqueur chlorhydrique par l'acide sulfureux en présence d'une trace d'iodure de potassium agissant comme catalyseur, donne le chlorure de méthylarsine : $CH^3\,AsCl^2$; celui-ci, décomposé par la soude, donne le méthylarsinite de soude : $CH^3\,As\,(ONa)^2$ qui, oxydé, redonne le méthylarsinate de soude. *Traité par l'iodure de méthyle, le méthylarsinite de soude fournit le cacodylate de soude* par une réaction identique à celle qui conduit au méthylarsinate en partant de l'arsénite de soude (Auger) :

$$CH^3 - As{<}^{ONa}_{ONa} + ICH^3 \longrightarrow {}^{CH^3}_{CH^3}{>}As{\lessgtr}^{O}_{ONa} + NaI$$

II. D'autre part, l'acide cacodylique chauffé dans un courant d'acide chlorhydrique, de préférence en présence de $HgCl^2$, perd un méthyle à l'état de chlorure de méthyle et donne du chlorure de méthylarsine :

$$(CH^3)^2\,As{\lessgtr}^{OH}_{O} + 3\,HCl = CH^3AsCl^2 + CH^3Cl + 2\,H^2O$$

Telles sont les deux réactions principales dans cette série. Elles peuvent être représentées par le schéma d'ensemble suivant :



Les autres méthodes de préparation sont les suivantes :

III. Action des dérivés alcoylhalomagnésiens sur le trichlorure d'arsenic :

$$3\,R.MgBr + AsCl^3 = As\begin{cases}R\\R\\R\end{cases} + 3\,MgBrCl$$

on obtient ainsi les trialcoylarsines dont on peut passer à $\begin{matrix}R\\R\end{matrix}\!>\!AsCl$

puis à $\begin{matrix}R\\R\end{matrix}\!>\!AsCl^3$

puis à $R.AsCl^2$

IV. Action des iodures alcoylés sur l'arsénite de potasse (Dehn), l'arsénite de soude ne permettant pas, on l'a vu, d'obtenir les homologues de l'arrhénal.

V. Action du chlorure d'arsenic sur les dialcoylmercures :

$$AsCl^3 + HgR^2 = R.AsCl^2 + R\,HgCl.$$

VI. Méthode de Cahours-Auger consistant dans l'action des iodures alcoylés sur l'arsenic à 160-200° (Cahours) ou sur l'arsenic amorphe (obtenu par réduction de l'acide arsénique par l'acide hypophosphoreux) (Auger). Dans ce dernier cas l'action a lieu à froid. On obtient, soit les iodures de tétra-alcoylarsinium, soit les iodures de méthyl et diméthylarsine.

En traitant l'arsenic amorphe par CHI^3, par exemple, Auger a obtenu des iodométhylarsinates et des iodocacodylates :

$$3\,CHI^3 + 2\,As = CHI^2.AsI^2 + (CHI^2)^2AsI$$

$$CHI^2AsI^2 + 4\,NO^3H = CHI^2AsO(OH)^2 + 4\,NO^2 + H^2O + I^2$$

En ce qui concerne l'emploi thérapeutique des dérivés aliphatiques de l'arsenic, nous avons dit qu'on n'utilisait, jusque dans ces derniers temps, que les cacodylates et les méthylarsinates qui ont trouvé un emploi considérable dans le traitement de la tuberculose au début et comme reconstituants généraux ; à ce point de vue ils ont une action remarquable (1) (arrhénal, histogénol, cacodylate et gayacol, etc.). Bunsen, et plus tard Kurschner, avaient

(1) Il existe toutefois certains composés de l'arsenic provenant des acides à fonction acétylénique (SOLARSON), par exemple : l'acide heptine carbonique + $AsCl^3$; acide benzolique + $AsCl^3$, etc..., mais on n'est pas encore bien fixé sur leur efficacité.

déjà bien observé la presque innocuité de l'acide cacodylique et quelques essais avaient été tentés pour son emploi en thérapeutique, mais on peut dire que c'est à Armand Gautier que revient l'honneur de l'introduction des dérivés organiques de l'arsenic en médecine.

DÉRIVÉS AROMATIQUES

Le méthylarsinate a été préconisé dans le traitement de la malaria, mais son action est douteuse, et elle est nulle sur les spirilles et les trypanosomes. Au contraire, les dérivés aromatiques de l'arsenic dont nous allons nous occuper maintenant ont tous, ou presque tous, une action plus ou moins marquée sur les mêmes maladies ; quelques-uns ont acquis une importance énorme, et le domaine tout entier de l'arsenic est devenu, principalement après les recherches d'Ehrlich, le plus intéressant de la chimie thérapeutique. Aussi, nous en ferons une étude aussi complète que possible. Nous la diviserons de la manière suivante :

Méthodes de préparation.

Méthodes pour passer des dérivés à arsenic pentavalent (acides arylarsiniques) *aux dérivés où l'arsenic est trivalent* : *arsines, oxydes d'arsines, arséno, etc.*

Méthodes pour créer des fonctions nouvelles dans le noyau.

Propriétés physiques et chimiques des substances obtenues.

Chimiothérapie des dérivés organiques de l'arsenic.

Méthodes de préparation. — Elles se divisent en deux grands groupes :

1° Celles qui permettent d'obtenir les acides arsiniques servant à la préparation de tous les autres dérivés. Ces méthodes sont au nombre de trois :

I. Action de l'acide arsénique sur les bases aromatiques : aniline, toluidine, nitraniline.

II. Action de l'acide arsénique sur les phénols.

III. Action de l'acide arsénieux sur les sels de diazoïques.

2° Celles qui donnent directement des dérivés de l'arsenic trivalent dont on peut, plus ou moins facilement, passer aux dérivés de l'arsenic pentavalent.

I. Action du chlorure d'arsenic sur les dérivés diarylmercuriels.

II. Action du chlorure d'arsenic sur les sels des dérivés monoarylmercuriels.

III. Action du chlorure d'arsenic sur les bases tertiaires (diméthylaniline).

Ces trois dernières méthodes fournissent les chlorures de monoarylarsines.

IV. Action du sodium sur les mélanges des dérivés halogénés du benzène et du chlorure d'arsenic.

Cette dernière méthode fournit un mélange de dichlorure d'arylarsine et de chlorure de diarylarsine.

V. Organomagnésiens par le trichlorure d'arsenic.

Cette méthode fournit exclusivement des triarylarsines qui, par chauffage avec $AsCl^3$, donnent les chlorures de mono et de diarylarsines.

I. ***Chauffage des sels arsenicaux des bases aromatiques.*** —

$$C^6H^5.NH^2AsO^4H^3 \longrightarrow C^6H^4 \begin{cases} NH^2 \\ AsO^3H^2 \end{cases}$$

Cette réaction est analogue à celle qui donne naissance à l'acide sulfanilique :

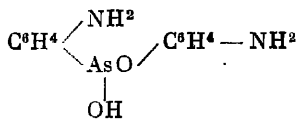
$$C^6H^5NH^2.SO^4H^2 \longrightarrow C^6H^4 \begin{cases} NH^2 \\ SO^3H \end{cases}$$

Elle a servi à Bechamp pour préparer le premier dérivé aromatique connu de l'arsenic : l'acide anilarsinique ou *atoxyl*.

Pour réaliser la fabrication de l'atoxyl, on commence par préparer l'arséniate basique d'aniline qui est un produit bien cristallisé, et on le chauffe dans un ballon. A un certain moment une molécule d'aniline distille : on fait alors le vide pour hâter sa distillation et on élève progressivement la température vers 190-195°; de l'eau distille avec un peu d'aniline ; la masse devient violette et visqueuse. On maintient la température entre 195-210° pendant deux heures. On reprend par l'eau et le carbonate de soude. On filtre sur un filtre mouillé et on précipite l'atoxyl par l'acide nitrique.

Cette méthode ne s'applique pas en général aux amines nitrées, ni aux aminoacides, toutefois la para-nitro-aniline donne l'acide

arsinique correspondant avec la plus grande facilité. Ajoutons qu'à côté de l'acide anilarsinique on trouve dans les produits de la réaction une certaine proportion d'acide dianiline arsinieux :



II. ***Action de l'acide arsénique sur les phénols.*** — Par exemple l'action de l'acide arsénique sur le phénol donne l'acide paraoxyphénylarsinique, identique à celui qu'on obtient avec l'atoxyl, et un peu de l'acide ortho ; l'acide para, nitré, donne surtout l'acide métanitroparaoxyphénylarsinique qui sert à préparer le *606*.

L'acide arsénique agit également sur les diphénols, en particulier sur la résorcine, pour donner avec une extrême facilité les acides correspondants.

III. ***Méthode de Barth.*** — Application de la méthode de Sandmeyer à la préparation des acides arsiniques. Comme toutes les méthodes qui sont basées sur l'emploi des diazoïques, la méthode de Barth est d'une application très étendue et elle donne la possibilité de préparer un nombre considérable de dérivés aromatiques de l'arsenic; elle consiste simplement à faire réagir l'acide arsénieux, soit en solution acide, soit mieux en solution alcaline, sur les diazoïques les plus variés; la réaction est facilitée par l'emploi de certains catalyseurs tels que le cuivre et les sels de cuivre.

Barth a préparé en particulier l'acide parabromophénylarsinique en partant de la bromoaniline, l'acide acétylaminophénylarsinique en partant de la monoacétylphénylènediamine, l'acide benzarsinique, l'acide nitrophénolarsinique, etc.

La réaction s'applique également aux dérivés de l'acide arsinieux, par l'exemple à l'acide paranitrophénylarsinieux. La réaction de Barth peut être représentée par les formules suivantes :

$$R.N = N.A + As(OK)^3 = R.N = N.O.As(OK)^2 + KA$$

$$R.N = N.O.As(OK)^2 = R.As(=O)(OK)^2 + 2N$$

IV. ***Méthode de Michaëlis.*** — La méthode de Michaëlis est

également susceptible d'une utilisation très étendue, mais elle n'a été cependant appliquée qu'à un nombre de cas restreint. Elle est basée sur l'emploi des dérivés du diphénylmercure. Ces derniers, traités par le chlorure d'arsenic, perdent leur mercure, soit à l'état de bichlorure, soit à l'état de chlorure de monoaryl-mercure.

$$C^6H^5.\,Hg\,C^6H^5 + AsCl^3 = C^6H^5.\,As\,Cl^2 + C^6H^5Hg\,Cl$$

$$C^6H^5.\,Hg\,C^6H^5 + AsCl^3 = C^6H^5.\,\underset{\displaystyle \diagdown Cl}{As}\,C^6H^5 + Hg\,Cl^2$$

$$C^6H^5.\,Hg\,C^6H^5 + 2\,AsCl^3 = 2\,C^6H^5\,AsCl^2 + Hg\,Cl^2 \text{ (1)}$$

V. ***Méthode de Rœder.*** — Cette méthode est une variante de celle de Barth, variante d'autant plus intéressante qu'elle est basée justement sur l'emploi de sels de monoarylmercure, par exemple : C^6H^5HgCl.

Malheureusement, dans le cas des phénols nitrés et dans d'autres cas, elle n'est applicable qu'aux dérivés qui contiennent le mercure en para.

$$C^6H^3\begin{cases} NO^2 \\ OH \\ HgCl \end{cases} + AsCl^3 = C^6H^3\begin{cases} NO^2 \\ OH \\ AsCl^2 \end{cases} + HgCl^2$$

VI. Une méthode qui donne d'excellents résultats dans les cas simples, c'est-à-dire quand il n'y a pas de substitution nitrée ou phénolique sur le noyau, consiste à traiter par *le sodium* un mélange de *chlorure d'arsenic* et *des dérivés halogénés du benzène* et de ses homologues, ainsi que des éthers oxydes du benzène tel que l'anisol :

$$C^6H^5Br + As\,Cl^3 + Na^2 = C^6H^5\,As\,Cl^2 + Na\,Br + Na\,Cl$$

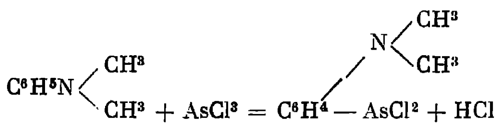
VII. ***La réaction de Grignard*** permet de préparer seulement des dérivés triarylarsinés et elle ne s'applique naturelle-

(1) Les dérivés organiques du mercure s'obtiennent aisément par le doublement des sels de monoarylmercure qui se préparent eux-mêmes en traitant la plupart des dérivés du benzène et aussi le benzène par l'acétate de mercure :

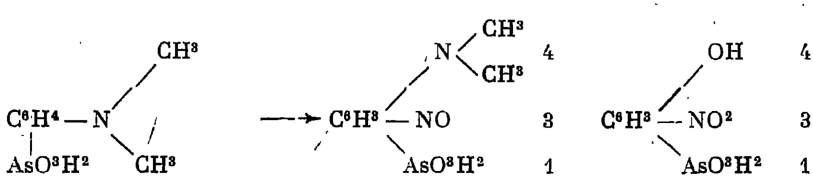
$$C^6H^5\,NHCO\,CH^3 + (CH^3CO^2)^2\,Hg - C^6H^4\begin{cases} NH\,COCH^3 \\ HgCO^2CH^3 \end{cases} + CH^3CO^2H$$

ment qu'aux dérivés halogénés du benzène susceptibles de donner des magnésiens ; elle est donc d'un emploi peu étendu.

VIII. ***Action du chlorure d'arsenic sur les dialcoylanilines ou sur les éthers acides phénylalcoylglyciniques.***



Cette méthode, qui donne des résultats presque quantitatifs, permet par exemple d'obtenir très facilement l'acide diméthylaminoparaphénylarsinique qui est une matière première excellente pour plusieurs dérivés de l'arsenic. L'acide diméthylaminophénylarsinique, nitré dans certaines conditions, donne un dérivé aminonitré en méta par rapport à l'arsenic ; chauffé avec de la potasse, cet acide donne presque quantitativement l'acide oxynitré :

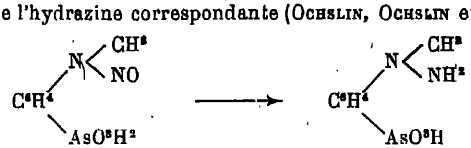


qui sert à préparer le *606* (Ochslin) (1).

En résumé, nous connaissons des méthodes qui donnent, soit les acides arsiniques, soit les dichlorures d'arylarsines, soit les chlorures de diarylarsine, soit enfin les triarylarsines. Comme ce sont les acides arsiniques qui sont les véritables matières premières pour la préparation de tous les dérivés arsénicaux, il s'agit de transformer les arsines en ces acides.

Si on a affaire aux dichlorures (dihalogénures) de monoarylar-

(1) Dans d'autres conditions, la nitration donne un dérivé dinitré, et enfin, dans des conditions encore différentes, on peut obtenir le nitroso : l'acide nitrosométhylaminophénylarsinique dans lequel le groupe nitré est fixé sur l'azote et qui, par réduction, donne l'hydrazine correspondante (Ochslin, Ochslin et Meyer) :



sines, on les traite tout simplement par l'eau oxygénée en présence d'un alcali.

Si on a affaire aux autres amines, on les chauffe, comme nous l'avons vu, avec du trichlorure d'arsenic qui les transforme avec plus ou moins de facilité en dichlorure d'arylarsine ; ou bien on les traite par du chlore et on chauffe dans le vide les chlorures obtenus :

$$(C^6H^5)^3 As Cl^2 \longrightarrow C^6H^5 Cl + (C^6H^5)^2 As Cl$$

Réduction de la fonction acide arsinique. — La fonction acide arsinique peut être réduite et donner successivement :

a. une fonction *oxyde d'arsine* ;

b. une fonction *arséno* As = As ;

c. une arsine As H^2.

A. ***Passage des acides arsiniques aux oxydes d'arsine.*** — La transformation de la fonction arsinique en fonction oxyde d'arsine peut être directe ou passer par la phase dichlorure d'arsine, ce dernier donnant les oxydes par simple mélange avec la soude ou même avec les carbonates alcalins.

Plusieurs méthodes sont identiques à celles qui sont appliquées dans la série grasse.

1° Action de l'acide sulfureux en présence d'un peu d'acide iodhydrique. Si on opère en solution fortement chlorhydrique, on obtient le dichlorure d'arsine :

$$C^6H^5 As O^3H^2 + SO^2 + 2 HCl = C^6H^5 As Cl^2 + SO^4H^2 + H^2O$$

Si, au contraire, on opère en milieu neutre, on obtient l'oxyde d'arsine lui-même.

$$C^6H^4 \begin{array}{l} \diagup NH.CO.CH^2.C^6H^5 \\ \diagdown AsO^3H^2 \end{array}$$

Exemple : On prend 79 grammes d'acide phénylacétamidephénylarsinique, 80 grammes d'acide chlorhydrique à 1,12, un demi-centimètre cube d'acide iodhydrique à 48 p. 100, et on fait passer dans le mélange un courant d'acide sulfureux On filtre, on lave avec de l'acide chlorhydrique, et on met l'oxyde d'arsine en liberté par l'ammoniaque.

Cette méthode permet de réduire la fonction arsinique sans

toucher aux fonctions nitrées. (C'est ainsi que l'acide paranitrophénylarsinique donne l'oxyde de paranitrophénylarsine.)

2° Le chauffage avec la phénylhydrazine :

$$C^6H^5NH - NH^2 + C^6H^5 AsO^3H^2 = C^6H^6 + N^2 + C^6H^5 As O + 2 H^2O$$

3° L'acide iodhydrique :

$$R AsO^3H^2 + 4 HI = R AsI + 3 H^2O + I^2$$

4° Le trichlorure de phosphore en solution dans l'éther acétique :

$$C^6H^5 AsO^3H^2 + P Cl^3 = PO^3H + C^6H^5 As Cl^2 + HCl$$

Exemple : l'acide diméthylaminophénylarsinique donne le chlorure de diméthylaminophénylarsine ; l'acide benzarsinique donne le dichlorure arsinobenzoïque.

5° L'acide phosphoreux.

Exemple : l'acide nitrophénylarsinique chauffé avec de l'eau et de l'acide phosphoreux cristallisé à 115° en tube scellé donne l'oxyde nitré qui se sépare cristallisé.

Certaines méthodes permettent, nous l'avons vu, de fixer directement la fonction dichlorure d'arsine sur le noyau. Nous les rappelons ici :

1° Action du trichlorure d'arsenic sur les diarylmercures :

$$(C^6H^5)^2 Hg + As Cl^3 = Hg - Cl C^6H^5 + As Cl^2C^6H^5$$

2° Action du sodium sur un mélange de chlorobenzène et de trichlorure d'arsenic. On obtient ainsi, suivant les conditions où on opère, une certaine proportion de chlorure de diphénylarsine qu'on transforme en dichlorure de phénylarsine en le chauffant avec du chlorure d'arsenic.

3° Action du trichlorure d'arsenic sur les dialcoylanilines et les alcoylphénylglycines (Ochslin, Michaëlis).

4° Enfin, on peut passer des dérivés arsénoïques As=As (qui sont les termes les plus aisés à préparer parmi les produits de réduction des acides arsiniques) aux oxydes par action du chlore.

Exemple : L'arsénobenzol, traité par 2 Cl^2, donne deux molécules de chlorure de phénylarsine.

B. Passage des acides arsiniques et des oxydes d'arsine aux composés arsénoïques As = As.

a) **Réduction de As.** — La réduction des oxydes d'arsine est plus aisée à réaliser que celle des acides arsiniques ; elle se fait généralement par les mêmes méthodes, mais elle peut être pratiquée à température ordinaire, ou à une température peu élevée :

1° Par la quantité calculée d'hydrosulfite de soude à froid ou à une douce chaleur ;

2° Par le chlorure d'étain et l'acide chlorhydrique ;

3° Par l'acide phosphoreux cristallisé en solution méthylique ;

4° Par l'amalgame de sodium.

Exemple : L'oxyde de diméthylaminophénylarsine est traité, en solution alcoolique, par un grand excès d'amalgame de sodium à 3 p. 100 à une température de 40 à 50° ; l'arséno se sépare et on filtre après douze heures.

b) **Réduction des acides arsiniques.**

1° Chlorure d'étain et acide chlorhydrique à chaud.

2° Acide iodhydrique et un catalyseur.

3° Acide phosphoreux cristallisé à chaud.

4° Zinc et bisulfite de soude.

5° Hypophosphite de soude et acide iodhydrique.

$$\text{Ex :} \left\{ C^6H^4 \begin{array}{l} \diagup NH - CH^2.\,CO.\,NH.\,C^6H^4.\,As \\ \diagdown OH \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad \| \end{array} \right\}^2$$

On fait un mélange de 60 grammes d'hypophosphite de soude, 20 grammes d'eau, 100 grammes de HCl, 400 grammes d'alcool méthylique. On filtre, on ajoute 5 centimètres cubes d'acide iodhydrique à 48 p. 100, puis 75 grammes d'acide N. phénylarsinique-glycinaminophénol dissous dans 1 litre d'alcool méthylique additionné d'un volume d'acide chlorhydrique. On chauffe à 35°. Le sel chlorhydrique de l'arséno se dépose, on lave à l'alcool méthylique et on le traite par l'ammoniaque (Jacob, Heidelberger, etc.).

5° *La méthode de choix est la réduction par l'hydrosulfite de soude dont nous donnerons un exemple détaillé.*

Comme dans le cas des oxydes d'arsine, quand on veut réduire la fonction arsinique sans toucher à une fonction nitrée, on

emploie l'acide phosphoreux cristallisé en solution dans l'alcool méthylique ou acétique, ou l'amalgame de sodium, ou l'hydrosulfite de soude en quantités calculées. Si, quand la réduction est terminée, on ajoute KI, la réduction des groupes nitrés se fait également. Ainsi, l'acide *3-nitrophénol-4-arsinique*, réduit par l'acide phosphoreux, donne le *dinitrodioxyarsénobenzène* ; mais si, à la fin de la première réduction, on ajoute KI, il se fait une nouvelle réduction — cette fois, des fonctions nitrées — et on obtient le salvarsan.

Ces méthodes donnent les arsénos symétriques. Si on veut obtenir les arsénos asymétriques, on fait réagir les *arsines* sur les oxydes d'arsines :

$$R.AsO + H^2As - R^1 = R.As = As - R^1 + N^2O$$

C. Passage des oxydes d'arsine et des acides arsiniques aux arsines AsH^2

Les arsines s'obtiennent presque exclusivement par réduction des acides arsiniques par le zinc amalgamé et l'acide chlorhydrique. La plupart des arsines sont entraînables par la vapeur d'eau et sont solubles dans l'éther (Kahn). Ces arsines sont généralement moins toxiques que les arsénos et sont également très actives. Par oxydation à l'air elles donnent les arsénos.

Modifications aux chaînes latérales. Création de fonctions nouvelles, etc.

Voyons maintenant comment on peut modifier les chaînes latérales et créer des fonctions nouvelles sans toucher à la fonction acide arsinique. Les méthodes permettant de faire des substitutions ou des remplacements dans le noyau benzénique : nitration, réduction de fonctions nitrées, oxydations, etc., sont, dans la plupart des cas, applicables aux dérivés de l'acide phénylarsinique.

1° Réduction de NO^2 en NH^2. La méthode de choix est la réduction par le sulfate de fer et l'ammoniaque.

2° Remplacement de NH^2 et de $(N\ CH^3)^2$ par OH dans le cas des dérivés nitrés. Le remplacement d'une fonction aminée se fait facilement par la soude ou la potasse lorsque, dans la molécule, il y a une fonction nitrée en para ou en ortho par rapport à la fonc-

tion aminée ; cette dernière est remplacée par un oxydrile. Par exemple, l'acide 4 diméthylamino, 3 nitro, 1 phénylarsinique, traité par la potasse, donne l'acide oxynitrophénylarsinique qui sert à préparer le salvarsan (Ochslin).

3° Remplacement de NH^2 par OH, Cl, I, CN, etc., etc., par la méthode de Sandmeyer (diazoïques).

4° Oxydation des chaînes latérales. Par exemple, l'acide toluène-arsinique donne l'acide benzarsinique ; l'acide acétyltoluidine arsinique, oxydé, donne l'acide acétylaminobenzarsinique dont on peut passer, par saponification de la fonction amide et diazotation, à l'acide arsinosalicylique.

5° On peut remplacer un ou deux atomes d'hydrogène de la fonction aminée par un reste acidylé du type acétanilide ou du type phénylglycine.

$$NH.COCH^3, \quad NH.CH^2CO^2H \quad \text{et} \quad Na.CH^2.CONH^2$$

a. Type R — NH. CO — CH^3.

1° Action des anhydrides d'acides sur le sel de l'acide aminé.

2° Action des anhydrides d'acides sur l'acide aminé en présence d'eau.

3° Action du chlorure d'acide en présence de pyridine, de soude ou de carbonate de soude ; par exemple, passage de l'atoxyl à l'hectine. Chauffage des acides aminés avec certains éthers-sels d'acides bibasiques (éther oxalique), par exemple pour préparer l'oxacétate d'atoxyl :

$$C^6H^4 \begin{cases} NH\,CO\,CO^2H \\ As\,O^3\,H^2 \end{cases}$$

b. Type R — NH — CH^2 CO^2H ou R — NH. CH^2. $CONH^2$.

L'arsénophénylglycine, ses homologues et ses amides sont obtenus en chauffant les acides aminés, en présence de deux molécules de soude, avec l'acide chloroacétique ou ses homologues et ses dérivés en solution aqueuse concentrée.

c. Type R. CH = N — C^6H^4 — AsO^3H^2.

Les acides aminoarsiniques peuvent se combiner avec les aldéhydes pour donner des *azométhines* :

$$C^6H^5CH = N - C^6H^4\,AsO^3H^2$$

Exemple : Combinaison de l'atoxyl et de la benzaldéhyde.

6° Addition de chlore et de brome. L'acide oxyphénylarsinique, traité par l'hypobromite ou l'hypochlorite de soude, donne le dérivé dichloré en position ortho par rapport à la fonction phénolique.

7° Les diazoïques des acides aminés donnent des azoïques dans tous les cas où les amines aromatiques (ou les acides aminés aromatiques) en donnent. Un très grand nombre sont connus :

Ex. :

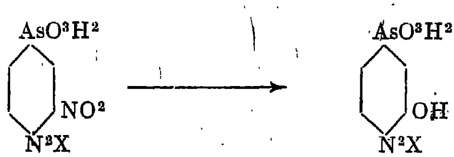
$$C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} As\,O^3H^2 \\ N = N.C^6H^3 \left\langle \begin{matrix} CO^2H \\ OH \end{matrix} \right. \end{matrix} \right.$$

8° *Nitrations.* — L'atoxyl lui-même se laisse difficilement nitrer ; il faut au préalable bloquer la fonction aminée, mais généralement la nitration est aisée et beaucoup de dérivés nitrés de l'acide phénylarsinique sont connus. Rappelons que l'acide paraoxyphénylarsinique donne un dérivé mononitré servant à préparer le 606 et un dérivé dinitré.

9° *Autres réactions.* — Par oxydation de l'atoxyl par le persulfate d'ammoniaque, on obtient des *phénazines* contenant deux fonctions acide arsénique et deux fonctions aminées. On peut introduire le *mercure* dans le noyau par l'acétate de mercure, etc.

Comme exemple intéressant des diverses réactions qu'on peut réaliser en partant des acides arséniques, nous donnerons le suivant :

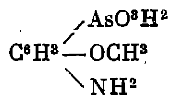
Le diazoïque de l'acide orthonitroarsanilique, traité par l'acétate de sodium, donne le dérivé phénolique correspondant, NO^2 étant remplacé par OH :



dont on peut, par des moyens connus, passer à l'aminophénol ;

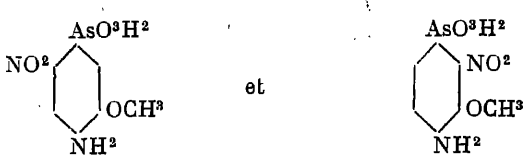
$$C^6H^3 \left\langle \begin{matrix} AsO^3H^2 \\ OH \\ NH^2 \end{matrix} \right.$$

sans toucher à la fonction AsO^3H^2. Mais si, avant le passage à l'acide oxyaminé, on méthyle la fonction phénolique, on obtient finalement l'acide anisidinarsinique :



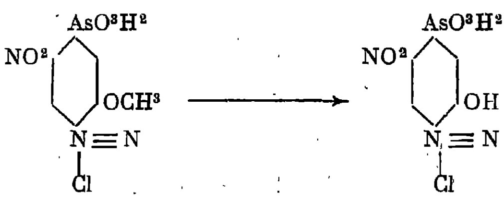
C'est à partir de ce moment que la série des réactions devient intéressante.

L'acide anisidinarsinique, traité par l'acide nitrique, donne deux produits nitrés :

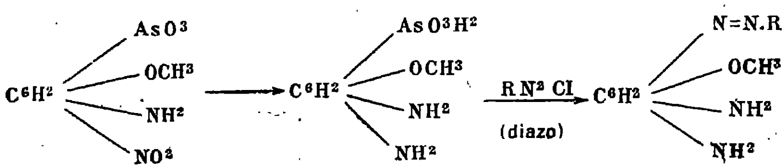


pouvant être séparés l'un de l'autre par leur solubilité différente dans l'eau.

Le premier de ces acides, diazoté à 0°, fournit le diazo correspondant ; celui-ci, chauffé à 40-50°, perd, par suite d'une réaction inattendue, son groupe OCH^3 qui est remplacé par OH :



Le second, réduit et traité par un diazoïque, par exemple celui de l'aminoanisidine, perd AsO^3H^2 qui est remplacé par le diazo :



Nous avons tenu à montrer, par cet exemple, d'une part l'intérêt théorique que présentent les dérivés arsénicaux et, d'autre

part, la connaissance approfondie des réactions de la chimie organique que leur étude exige de ceux qui l'entreprennent.

PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES DES DÉRIVÉS ARSÉNICAUX DE LA SÉRIE AROMATIQUE

Acides. — Les acides arylarsiniques sont tous solubles dans l'eau chaude, la plupart sont assez solubles dans l'eau froide. Les dérivés à fonction phénolique sont beaucoup plus solubles que les dérivés à fonction aminée, et ceux-ci le sont moins que les dérivés nitrés correspondants : ainsi, l'acide paranitrophénylarsinique est plus soluble que l'acide arsanilique.

La mixture magnésienne ne précipite pas les acides arsiniques à froid, mais elle les précipite presque tous à chaud ; cette propriété permet de séparer l'acide arsénique qui, lui, précipite à froid. Quand on emploie la méthode de Barth, on a souvent l'occasion d'utiliser cette propriété. Les acides arsiniques aminés sont neutres au rouge Congo, les autres sont acides au rouge Congo ; chauffés avec le réactif de Bougault (acide phosphoreux en solution chlorhydrique), les acides arsiniques donnent l'arsénoïque correspondant en passant par le dichlorure d'arsine.

Les oxydes d'arsine sont peu solubles dans l'eau et beaucoup plus solubles dans l'alcool que les acides correspondants ; ils sont généralement blancs. L'action des réducteurs à froid donne des arsénoïques.

Les arsénoïques sont insolubles dans l'eau, ils sont toujours colorés en jaune, ils fixent l'iode et décolorent par conséquent la solution iodo-iodurée. Le chlorhydrate d'arsénobenzol ne précipite pas le nitrate d'argent (salvarsan), le chlorure d'argent formé restant dissous, et se fixant probablement sur la fonction arséno.

PROPRIÉTÉS DES PRINCIPAUX DÉRIVÉS ARSÉNICAUX DE LA SÉRIE AROMATIQUE UTILISÉS EN PHARMACIE

Atoxyl. — L'atoxyl est le sel monosodique de l'acide anilarsinique. Comme nous l'avons vu, il a été découvert en 1863 par Bechamp qui lui avait attribué la constitution d'une arsénanilide :

$$C^6H^5NH.AsO^3NaH, nH^2O$$

C'est Landsberger qui, le premier, proposa l'atoxyl dans le traitement de l'anémie, des dermatoses, etc. Mais Landsberger n'a pas dévoilé à ce moment la vraie formule de l'atoxyl et encore moins son identité avec le produit de Bechamp. Cette identité fut établie par Fourneau, mais ce furent Ehrlich et Bertheim qui, les premiers, reconnurent la véritable nature de l'atoxyl. Ils montrèrent que ce n'était autre chose que l'acide anilarsinique, tout à fait comparable à l'acide sulfanilique, et possédant, par conséquent, une fonction aminée libre et une fonction arsinique fixées directement sur le noyau. Cette découverte fut d'une influence capitale pour le développement de la chimiothérapie. Tandis qu'un corps qui aurait été constitué réellement comme un arsénanilide devait opposer une certaine inertie aux réactifs chimiques, le fait qu'il y a dans l'atoxyl une fonction aminée libre permettait la préparation de tous les dérivés qui peuvent être obtenus avec l'aniline. C'est ainsi que l'atoxyl a été une matière première précieuse pour passer à d'autres dérivés arsénicaux.

La plupart des réactions qui ont l'atoxyl pour point de départ ont été exposées au cours de cette leçon, mais, étant donnée l'importance de l'atoxyl, nous pensons qu'il est utile de les grouper ici :

1° La nitration de l'atoxyl donne presque exclusivement un dérivé dinitré 1-4-3-5. Par contre, le dérivé oxalylé $C^6H^4(AsO^3H^2)(HCOCO^2H)$ fournit l'acide mononitré 1-3-4, matière première de la préparation du 606.

2° Chauffé avec l'acide iodhydrique, l'atoxyl se transforme en paraiodoaniline, ce qui établit sa constitution.

3° L'atoxyl diazoté peut fournir des azoïques avec le phénol, l'acide salicylique, etc., tout comme l'aniline.

4° La fonction aminée — en passant par le diazoïque — peut être remplacé par CN, AsO^3H^2, I, OH, etc. Cette diazotation permet donc d'obtenir l'acide paraoxyphénylarsinique, autre matière première servant à préparer le 606.

5° Tous les produits de substitution de l'hydrogène de la fonction aminée se préparent aussi facilement qu'avec l'aniline. Un certain nombre ont trouvé un emploi en médecine, en particulier l'acétyl atoxyl, l'hectine, etc.

6° Réduit par l'acide sulfureux en présence d'un peu de HI, l'atoxyl donne l'oxyde d'anilarsène.

7° Réduit par l'hydrosulfite, l'atoxyl donne l'arsénodianiline.

L'atoxyl est une poudre cristalline blanche, à saveur fraîche, soluble dans environ six parties d'eau, très peu soluble dans l'alcool ; il contient quatre molécules d'eau qu'il perd à 108°. Quand il est sec, il se dissout parfaitement dans l'alcool méthylique. En solution à 10 p. 100, l'atoxyl précipite en vert par le sulfate ferreux, en blanc par le bichlorure de mercure et par le nitrate d'argent ; additionné d'une solution de bichlorure d'or dans le bicarbonate de soude, l'atoxyl donne de l'or colloïdal très stable. Le premier qui a expérimenté l'atoxyl dans les trypanosomiases est un Anglais, M. Thomas, après que Laveran eut démontré l'importance de l'arsenic pour le traitement de ces maladies. C'est Salmon qui, le premier, a employé avec succès l'atoxyl à haute dose, dans le traitement de la syphilis ; c'est à Ehrlich enfin et à ses élèves que sont dus, et l'étude systématique de l'atoxyl, et les plus grands progrès réalisés dans la voie de l'arsenic.

Arsacétine.

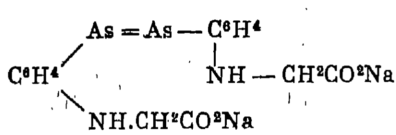
$$C^6H^4 \left\langle \begin{array}{l} NH - CO\,CH^3 \\ AsO^3H^2 \end{array} \right.$$

L'arsacétine est le dérivé acétylé de l'atoxyl qu'on obtient en traitant ce dernier par le chlorure d'acétyle ou par l'anhydride acétique. Il n'est plus employé aujourd'hui.

Hectine. — Découvert par Mouneyrat ; c'est l'amide benzolsulfonique de l'atoxyl :

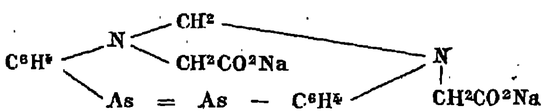
$$C^6H^4 \left\langle \begin{array}{l} N\,H\,SO^2.\,C^6H^5 \\ AsO^3H \end{array} \right.$$

Arsénophénylglycine.



L'atoxyl chauffé avec le chloroacétate de soude donne l'acide phénylglycinarsinique ; ce dernier est dissous dans l'eau bouillante et additionné de dix fois son poids d'hydrosulfite dissous dans cinq fois son poids d'eau ; on chauffe, et au bout de quelques instants, se précipite l'arsénophénylglycine qu'on transforme en sel de soude.

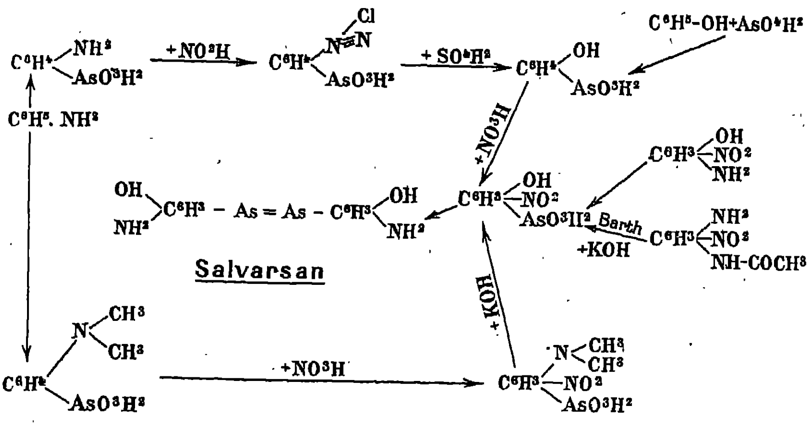
Ce produit a une action remarquable dans le traitement des trypanosomiases ; c'est actuellement le meilleur qui existe pour combattre ces maladies. Malheureusement il est très instable. Cependant, d'après les brevets récents de Poulenc et Ochslin, l'arsénophénylglycine peut être stabilisé, soit par l'anhydride acétique, soit par le formol. Un de ces dérivés, étudié par M. Laveran et par M. Mesnil, s'est montré supérieur à l'arsénophénylglycine. On le désigne sous le nom de : *osarsan*. Il a probablement pour formule :



606 (synonymes : *salvarsan*, *arsénobenzol*, *kharsivan*, *arsphénamine*). — Le 606 est le dioxydiaminoarsénobenzol. On le prépare de la manière suivante :

L'atoxyl est diazoté et transformé en acide oxyphénylarsinique ; ce dernier est nitré : la fonction nitrée se fixant en ortho par rapport à l'oxhydrile ; on obtient ainsi l'acide oxynitrophénylarsinique qui, par réduction au moyen de l'hydrosulfite, fournit le 606.

L'acide oxyphénylarsinique peut être obtenu en traitant le phénol par l'acide arsénique ; l'acide nitrooxyphénylarsinique peut être obtenu en chauffant l'acide diméthylaminonitrophénylarsinique avec la soude (Ochslin). On peut préparer l'acide oxynitrophénylarsinique en traitant, par la méthode de Barth, l'aminonitrophénol ou l'acétylnitrophénylènediamine.



Enfin, on peut obtenir le même acide en nitrant l'oxalylatoxyl, puis en traitant le dérivé nitré obtenu par la soude qui sépare d'abord l'acide oxalique, et, par une action ultérieure, remplace la fonction aminée par un oxhydrile.

La meilleure méthode pour passer de l'acide nitrooxyphénylarsinique au salvarsan consiste à le traiter par l'hydrosulfite de soude ; mais on peut opérer par réductions successives, en employant les méthodes qui ont été décrites plus haut, ce qui donne un produit plus pur. La base libre du salvarsan est une poudre jaune, soluble dans l'acide chlorhydrique étendu et dans la soude, insoluble dans l'acide acétique. En solution chlorhydrique, elle est précipitée intégralement par du sulfate de soude à l'état de sulfate insoluble. On l'emploie sous forme de chlorhydrate. On doit le conserver dans des ampoules fermées et remplies d'acide carbonique ; le produit commercial contient quelques impuretés et l'analyse chimique n'est pas suffisante pour le définir car, d'une préparation à l'autre, il peut y avoir des différences notables se traduisant par des toxicités variables ; aussi, l'essai doit-il être fait sur les animaux ; 1 kilogramme de rat doit supporter au moins 0gr,12 de salvarsan.

Néosalvarsan ou Novarsénobenzol (Brevet M. L. — D.R.P. 249 276 — 264 014). — Le novarsénobenzol est une combinaison de salvarsan avec le produit d'addition de l'aldéhyde

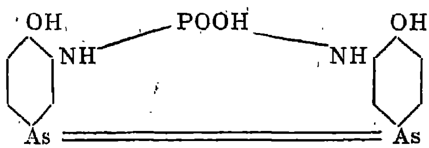
formique avec l'hydrosulfite de soude. Pour le préparer, on dissout le salvarsan dans l'eau et on y ajoute une solution de formaldéhyde hydrosulfite de soude ; après une heure, on additionne le mélange de carbonate de soude à 10 p. 100 et d'acide chlorhydrique à 12 p. 100. Un précipité jaune se forme, qu'on dissout dans la quantité juste nécessaire de soude, et, enfin, la solution est précipitée par l'alcool. Le novarsénobenzol est une poudre jaune, soluble dans l'eau en donnant une solution neutre ; la solution est précipitée par les acides et le précipité est insoluble dans un excès d'acide, ce qui le distingue du salvarsan. Le novarsénobenzol contient une certaine quantité d'impuretés et on y trouve environ 20 p. 100 d'arsenic seulement au lieu de 30 ; il a probablement pour formule :

$$\text{Na SOO. CH}^2\text{NH} - \overset{\text{OH}}{\text{C}^6\text{H}^3} - \text{As} = \text{As. } \overset{\text{OH}}{\text{C}^6\text{H}^3} - \text{NH CH}^2\text{O. SONa ?}$$

1 kilogramme de rat doit supporter au moins 20 centigrammes de néosalvarsan en injection intraveineuse.

On a préparé également le dérivé bisulfitique — $NH.CH^2OSO^2Na$.

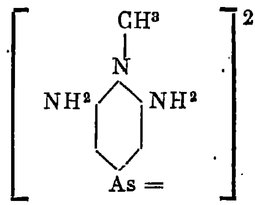
Galyl. — Le galyl, découvert par Mouneyrat, est une combinaison d'arsénobenzol avec l'acide phosphorique : c'est l'acide bihydrooxyarsénobenzènephosphorique, qui peut être représenté par la formule suivante :



Ludyl (découvert par Mouneyrat). — C'est une combinaison d'arsénobenzol avec l'acide benzène méta-disulfonique :

$$\begin{aligned}\text{C}^6\text{H}^4 &- \text{SO}^2\text{NHC}^6\text{H}^3\,(\text{OH}) - \text{As} = \text{As} - \text{C}^6\text{H}^3\,(\text{OH})\,\text{NH}^2 \\ &\diagdown \text{SO}^2\text{NHC}^6\text{H}^3\,(\text{OH}) - \text{As} = \text{As} - \text{C}^6\text{H}^3\,(\text{OH})\,\text{NH}^2\end{aligned}$$

L'arsalyte est le bisdiméthyl tétraaminoarsénobenzène :



Comme tous les dérivés métadiaminés, l'arsalyte a la curieuse propriété de se dissoudre dans le bicarbonate de soude en donnant un sel d'acide carbamique.

Le luargol, préconisé par Danysz, est une combinaison de salvarsan avec le bromure d'argent et l'oxyde d'antimoine. Les dérivés métalliques du salvarsan ont toutefois été décrits par Ehrlich, à Londres en 1913, au Congrès international de médecine. Actuellement, l'emploi des dérivés argentiques de l'arsénobenzol se développe d'une façon notable, principalement en Allemagne.

CHIMIOTHÉRAPIE DES TRYPANOSOMIASES ET DES SPIRILLOSES EXPÉRIMENTALES

La chimiothérapie se propose comme but la guérison des maladies infectieuses en agissant sur leur cause même, c'est-à-dire sur les microorganismes ou leurs produits de sécrétion, en ne faisant intervenir que des substances chimiques.

La chimiothérapie expérimentale ne pouvant s'exercer sur l'homme, on a été amené à créer chez les animaux les maladies sur lesquelles on désirait agir. Les microorganismes employés jusqu'ici sont surtout les spirilles et les trypanosomes. La faible toxicité habituelle de leurs produits de sécrétion, et, par conséquent, la lenteur avec laquelle ils déterminent généralement la mort de l'animal; le peu de durée de l'incubation, la précision de leur évolution, leur sensibilité aux médicaments due à ce qu'ils circulent dans le sang, la facilité avec laquelle les spirilloses et surtout les trypanosomiases sont transmises aux petits animaux de laboratoire : souris, oiseaux, cobayes, poules, etc., etc., les rendent très propres à ce genre de recherche. D'autre part, l'extrême mobilité de ces organismes permet, au simple examen d'une goutte de sang, de constater si elle contient des microorganismes morts ou vivants, ou s'ils ont disparu.

Dans le cas particulier de la syphilis, l'expérimentation, qui avait déjà été entreprise avec succès par Metchnikoff et Roux sur les singes, n'est devenue facile que le jour où il fut possible d'infecter des lapins et de provoquer chez eux la syphilis expérimentale.

Les moyens de la chimiothérapie sont les suivants :

Une substance ayant été reconnue (empiriquement) active sur les microorganismes, il s'agit, à l'aide de toutes les ressources qu'offre la chimie, de la modifier au point qu'elle atteigne une activité maximum contre les parasites, liée à une action minimum sur les organes. Le but consiste donc à augmenter la *parasitotropie* et à réduire *l'organotropie* ; en un mot, le rapport $\frac{C}{T}$, où C représente la dose curative, et T la dose tolérée, doit être aussi élevé que possible.

On distingue l'action *in vitro* et l'action *in vivo*.

L'action *in vivo* est préventive ou curative.

Pour déterminer l'action *in vitro*, on prend des souris au début de l'infection, ne contenant pas encor une grande quantité de parasites ; on leur coupe le cou et on mélange leur sang avec une solution de sérum physiologique. Une partie de la suspension est mise de côté et sert de témoin ; le reste de la suspension est divisé dans des tubes à essai avec son volume d'une solution de sérum physiologique contenant des doses croissantes du produit à essayer. On examine le contenu de chacun des tubes toutes les deux minutes et on note le moment où le mouvement des parasites a disparu. Comme contrôle, on injecte le mélange à des animaux sensibles qui ne doivent pas prendre l'infection.

Pour déterminer l'action *in vivo*, il est nécessaire de procéder, tout d'abord, à des essais de toxicité sur l'espèce animale qui sera mise en expérience, de manière à fixer la dose tolérée bien au-dessous de laquelle il faudra avoir soin de se tenir avec les animaux infectés pour s'en rapprocher graduellement. Cela fait, on peut : soit injecter d'abord le produit à essayer, puis les parasites, en laissant entre les deux injections un intervalle de temps plus ou moins long, soit attendre que l'infection soit franchement déclarée.

Dans le premier cas, on mesure le degré d'immunisation ; dans le deuxième cas, de stérilisation.

Ces notions vont nous permettre d'aborder le côté le plus intéressant des recherches de chimiothérapie expérimentale.

Relation entre l'action curative des produits chimiques et leur constitution. — Laveran et Mesnil, Lingard, Bruce avaient déjà reconnu l'heureuse influence de l'arsenic sur la marche des maladies à trypanosomes, mais c'est un Anglais, M. Thomas, qui paraît avoir employé le premier l'arsenic sous la forme atoxyl, en collaboration avec Breinl. Les résultats obtenus par Thomas furent si encourageants que, de tous côtés, on se mit à essayer le nouveau produit.

L'atoxyl a, en fait, réalisé un progrès sérieux sur l'acide arsénieux ; non seulement il agit sur les trypanosomiases expérimentales, mais, avec l'arsénophénylglycine et l'osarsan, il est le remède le plus efficace contre la maladie du sommeil. Chose bizarre qui a frappé plusieurs expérimentateurs, ce produit n'agit presque pas *in vitro*. Levaditi a émis l'hypothèse que l'atoxyl formait une combinaison avec des éléments du foie et que c'était cette combinaison, le trypanotoxyle, qui était active. Pour Ehrlich, l'atoxyl est réduit dans l'organisme et ce sont les produits de réduction qui sont actifs. Pour Breinl et Nierenstein, au contraire, c'est plutôt après oxydation de la molécule qu'agiraient les arsénicaux. Uhlenhuth est du même avis ; il a montré, qu'après injection d'atoxyl, on trouvait dans l'urine un dérivé de l'acide aminophénolarsinique.

Quoi qu'il en soit de ces hypothèses, celle d'Ehrlich s'est montrée très productive. Ehrlich a eu en effet l'idée de faire préparer dans son laboratoire un certain nombre de produits de réduction des dérivés arsénicaux et de les comparer *in vitro* aux dérivés non réduits : les résultats ont été surprenants. Par exemple, l'acide paraoxyphénylarsinique tue les trypanosomes (Férox), à la dilution de 5 p. 100, tandis que le produit de réduction, l'oxyde de phényloxyarsine, les détruit en une demi-heure à la dilution de 1/1 000 000. — Il en est de même de l'atoxyl et de son dérivé de réduction.

Un grand pas paraissait donc avoir été fait dans la voie de la chimiothérapie expérimentale. Dans un beau travail fait sous la direction d'Ehrlich, Hata a étudié un certain nombre de dérivés arsénicaux. C'est ce travail que nous allons résumer ici, car il peut être considéré comme un modèle du genre.

Le travail d'Hata et d'Ehrlich, suivi par ceux de plusieurs expérimentateurs, a fixé un certain nombre de points qui établissent, dans quelque mesure, les relations qu'il y a entre la constitution chimique des dérivés arsénicaux et leur action sur les microorganismes. Les recherches d'Hata ont porté sur la spirillose des poules, la fièvre récurrente et la syphilis. On peut noter immédiatement qu'on ne peut conclure de l'action sur les spirilloses à l'action sur les trypanosomiases, et que certains produits très actifs sur les premières n'ont aucune action sur les secondes. Voici, du reste, le résultat très résumé de leurs travaux :

Voyons d'abord les résultats sur la fièvre récurrente :

L'atoxyl a une action très faible, et le rapport $\frac{C}{T}$ ne dépasse pas $\frac{1}{2}$. L'acétylatoxyl n'est pas plus actif, mais, comme il est moins toxique, le rapport s'élève à $\frac{1}{3}$.

L'acide dichlorophénolarsinique a une action beaucoup plus nette. La dose toxique étant de 1 centimètre cube d'une solution 1/75, il suffit de 1 centimètre cube d'une solution à 1 p. 100 pour amener la guérison définitive.

L'acide aminophénolarsinique agit à peu près de même.

Passons maintenant aux dérivés arsénoïques :

L'arsénophénylglycine est à peine plus active que l'arsacétine.

Pour le 606, le rapport $\frac{C}{T}$ n'est pas plus élevé qu'avec l'acide aminooxyphénylarsinique dont il dérive.

L'iodoarsénoaminophénol est inférieur à l'atoxyl lui-même.

Nous voyons donc déjà que la théorie d'Ehrlich est en défaut. Les arsénoïques, dans le cas particulier de la fièvre récurrente, ne sont pas plus actifs que certains acides arsiniques.

Le véritable motif qui a fait préférer les arsénoïques, c'est

qu'ils ne semblent pas provoquer d'accidents nerveux, tandis que tous les acides arsiniques mis en expérience ont donné lieu, chez les souris, à des troubles plus ou moins graves dont le plus curieux est certainement leur transformation en souris danseuses. On sait, du reste, que si on a abandonné l'atoxyl et ses dérivés immédiats dans le traitement de la syphilis, c'est justement à cause des accidents oculaires, rares il est vrai, qu'ils ont provoqués.

Dans la fièvre récurrente, par conséquent, nous le répétons, la théorie d'Ehrlich fait défaut. Il ne paraît pas en être de même dans la spirillose des poules et la syphilis. Nous disons qu'il ne paraît pas en être de même, mais, en réalité, on n'a pas systématiquement essayé les acides arsiniques dans ces maladies. Quoi qu'il en soit, dans la spirillose des poules, l'arsénobenzol (606) est nettement supérieur à l'atoxyl et à l'arsacétine; tandis que pour ces derniers le rapport $\frac{C}{T}$ ne dépasse pas $\frac{1}{3}$, il atteint $\frac{1}{58}$ pour le 606. La toxicité du 606 est de 10 centigrammes par kilogramme d'animal et la dose curative est inférieure à $0^{gr},003$.

Voyons maintenant, pour terminer, les essais sur la syphilis des lapins. On peut facilement créer des chancres syphilitiques chez le lapin; ces chancres sont bourrés de spirochètes et leur évolution est lente. Les effets des produits injectés sur la cicatrisation des chancres et sur la rapidité de disparition des spirochètes permet d'apprécier leur valeur. Voici les résultats pour les trois produits essayés par Hata :

Pour le 606 le rapport $\frac{C}{T}$ est de $\frac{1}{7}$ la dose tolérée étant de 10 centigrammes par kilogramme, il suffit de 14 milligrammes pour amener, en quelques jours, la disparition totale des spirochètes et la cicatrisation des chancres syphilitiques. Quand on a eu l'occasion de voir sur l'animal les effets remarquables obtenus avec de si faibles doses, on ne peut être surpris de l'enthousiasme d'Ehrlich.

L'arsénophénylglycine est beaucoup moins active que le 606.

Quant à l'oxyde d'aminophénolarsine, le rapport est de $\frac{1}{5}$, mais le produit est très toxique et très peu maniable.

Les investigations d'Hata n'ont pas été étendues aux trypano-

somiases. Les recherches sur ces maladies ont été surtout faites à l'Institut Pasteur par M. Laveran et M. Mesnil. Les meilleurs produits connus jusqu'ici pour le traitement des trypanosomiases sont : l'atoxyl qui reste encore de tous les produits arsénicaux le plus employé, dans la maladie du sommeil en particulier ; l'arsénophénylglycine, et un dérivé de l'arsénophénylglycine découvert par Ochslin : l'osarsan. Enfin, dans ces derniers temps, les laboratoires de Rockefeller ont préconisé l'amide de l'acide phénylglycinearsinique :

$$C^6H^4(AsO^3NaH)\,NH\,CH^2\,CO\,NH^2$$

qui est peu toxique et qui semble supérieur à l'atoxyl.

Si on rassemble tous ces résultats, on fait des constatations intéressantes. En premier lieu, tandis que Hata a étudié sur la spirillose des poules et sur la fièvre récurrente à la fois les dérivés de l'arsenic pentavalent et de l'arsenic trivalent, il n'a pas comparé les acides aux arsénoïques ni aux oxydes d'arsine dans le traitement de la syphilis des lapins. Cette lacune est regrettable. En effet, les expériences sur la fièvre récurrente et la spirillose donnent des résultats qui ne sont pas toujours d'accord avec les théories d'Ehrlich; ce savant, s'appuyant sur des expériences *in vitro*, a conclu que, *in vivo*, les dérivés de l'arsenic trivalent sont beaucoup plus actifs que les dérivés de l'arsenic pentavalent, mais justement les expériences d'Hata ne permettent pas de soutenir cette opinion. Prenons par exemple l'acide dichlorophénolarsinique : cet acide possède, il est vrai, une certaine action sur le système nerveux des animaux qui pourrait en rendre l'emploi dangereux chez l'homme, mais on remarque qu'il est beaucoup plus actif sur certains parasites que les oxydes d'arsine, et qu'il est tout aussi actif que le 606. Par conséquent, dans ce cas, la réduction de la fonction arsinique n'a pas augmenté l'action curative. Prenons un autre exemple : l'acide aminophénolarsinique est beaucoup plus actif que l'atoxyl dont il provient, il y a donc eu une grande augmentation de l'activité par la simple introduction d'une fonction phénolique dans la molécule de l'atoxyl ; mais cet acide est tout aussi actif que l'arsénoïque correspondant (le 606), au moins dans les

maladies où il a été essayé. Dans le cas du 606 et de l'acide correspondant, l'action a donc été nettement renforcée par le passage du dérivé aminé au dérivé oxyaminé, mais pas sensiblement par le passage de la fonction acide à la fonction arsénoïque. Par conséquent, dans ce cas, on peut aussi bien prétendre que l'oxydation de la molécule a eu un effet tout aussi remarquable que sa réduction.

Rien ne dit en outre que l'acide oxyaminophénylarsinique, ou tout autre acide, n'aurait pas sur la syphilis expérimentale des lapins la même influence que le 606. S'il était prouvé que l'action sur les nerfs est toujours l'attribut de la fonction acide arsinique, on pourrait hésiter à les employer, quelle que fût leur activité, mais le nombre d'exemples connus ne nous permet pas d'affirmer que toutes les fois que la fonction acide arsinique sera libre, l'action sur les nerfs aura lieu.

Il serait peut-être plus facile de trouver des acides ne déterminant pas d'accidents nerveux aux doses thérapeutiques que des arsénos facilement injectables sous la peau. Quand on pense aux avantages considérables qu'il y aurait à employer des acides qui, eux, donnent des sels neutres, injectables et inaltérables, on ne voit pas pourquoi on délaisserait systématiquement les recherches sur les acides.

Quelles sont, d'autre part, les particularités qui méritent d'être signalées? En voici quelques-unes.

L'introduction du chlore dans la molécule a une influence tantôt favorable, tantôt défavorable, et ne fournit aucune indication.

L'iode augmente l'action curative de certains produits, du moins dans le traitement de la fièvre récurrente et de la spirillose des poules, mais elle augmente aussi la toxicité, et le rapport $\frac{C}{T}$ ne varie pas beaucoup; sur les trypanosomes le dérivé diiodé du 606 est moins actif que ce dernier.

L'arsénophénylglycine, qui agit si bien sur les trypanosomiases, au point d'être actuellement le meilleur médicament connu dans le traitement de ces maladies, n'agit pour ainsi dire pas sur les spirilloses et sur la syphilis expérimentale.

Le 606, au contraire, agit beaucoup moins bien sur les trypanosomiases que l'arsénophénylglycine et même que l'atoxyl.

L'introduction d'une deuxième fonction aminée dans l'atoxyl diminue considérablement la toxicité. L'acide diaminophénylarsinique est vingt-cinq fois moins toxique que l'atoxyl, mais il provoque, comme ce dernier, des troubles nerveux de longue durée.

La méthylation de la fonction aminée a une influence nettement défavorable (dysthérapeutique). Dans tous les cas où cette méthylation a été pratiquée, la toxicité a été augmentée et l'action curative diminuée.

La méthylation de la fonction phénolique a le même effet.

On a fait plusieurs essais sur l'influence de la position des fonctions. Nous n'en citerons qu'un : l'acide orthoaminophénylarsinique est beaucoup plus toxique que le dérivé para ou atoxyl.

En résumé, il y a encore beaucoup à faire dans le domaine des médicaments arsénicaux. Certes, dans le traitement de la syphilis en particulier, il sera difficile de détrôner le 606 et ses dérivés immédiats. Le nombre des cas traités par ces médicaments est considérable. On s'est peu à peu habitué à les employer malgré les difficultés de leur maniement, mais on ne peut pas dire qu'ils réalisent l'idéal. Il est évident que si on trouvait un dérivé pouvant être injecté sous la peau, dont l'emploi pourrait être confié par conséquent à tous les médecins; si, mieux encore, on pouvait trouver des médicaments qui guériraient la syphilis aussi radicalement que le 606 par la simple absorption par la voie stomacale, on aurait réalisé un progrès très sérieux.

Mais il n'y a pas que les maladies de l'homme, il y a aussi celles des animaux. Les pertes dues aux trypanosomiases ou aux spirilloses se chiffrent annuellement par centaines de millions. Il n'est pas douteux que, dans cette voie, un champ très vaste et très fructueux est ouvert aux chercheurs.

APPENDICE

Acide méthyl-nitro-phényl-arsinique :

Acide 2 méthyl phényl 1 arsinique : $C^6H^4(AsO^3H^2)^1(CH^3)^1$

Méthode Barth. — 55 grammes d'orthotoluidine sont dissous dans 500 centimètres cubes d'eau et 165 centimètres cubes d'HCl

(P. S. 1/19). La solution est diazotée à 5° par 35 grammes de nitrite de soude et 140 centimètres cubes d'eau ; on ajoute au diazo une solution de 130 grammes d'arsénite de soude dans 260 grammes d'eau, puis 100 centimètres cubes de lessive de soude décinormale. On abandonne le mélange pendant quelques heures ; on filtre, on ajoute 300 centimètres cubes d'ammoniaque et 75 centimètres cubes d'eau oxygénée, on précipite enfin l'acide arsinique par 2 litres de mixture magnésienne aux deux tiers normale. La solution filtrée, chauffée, laisse déposer le sel magnésien de l'acide méthylphénylarsinique qui est peu soluble à chaud. Pour obtenir l'acide pur, libre, on additionne le sel magnésien de 52 centimètres cubes d'acide chlorhydrique (P. S. 1/12) mélangé d'un peu d'eau; de la solution filtrée l'acide cristallise, on le fait recristalliser dans l'eau ; il fond à 160°.

Nitration. — 5 grammes d'acide méthylphénylarsinique sont nitrés par un mélange de 25 grammes d'acide sulfurique concentré et 20 grammes d'acide nitrique (P. S. 1/49) à une température de 20-25°.

On abandonne le mélange un quart d'heure ; on le verse dans six fois son volume d'eau ; la majeure partie de l'acide sulfurique est neutralisée par la soude concentrée, l'acide nitré se précipite en aiguilles soyeuses ; il est assez soluble dans l'eau chaude, peu soluble dans l'eau froide, il se colore à 230° et fond vers 260°.

Acide méthyl-chloro-phényl-arsinique 1, 2, 4.

Méthode de Barth. — 45 grammes de chloro-*o*-toluidine sont suspendus dans un mélange de 300 centimètres cubes d'eau et 200 centimètres cubes d'acide chlorhydrique (P. S. 1/19) et diazotés avec 150 centimètres cubes de solution de nitrite de soude 2 N à 5°. — Au diazo, on ajoute peu à peu une solution de 130 grammes d'arsénite de soude dans 200 centimètres cubes d'eau, puis environ 200 centimètres cubes de soude décinormale. L'azote se dégage ; quand la réaction est terminée, on oxyde l'acide arsénieux qui n'a pas réagi par 75 centimètres cubes d'eau oxygénée à 30 p. 100 ; on chauffe avec 2 litres de mixture magnésienne et l'acide cherché se précipite ; on en obtient seulement 8 grammes ;

l'acide libre est obtenu en décomposant le sel magnésien par l'acide chlorhydrique.

L'acide nitré s'obtient comme le précédent.

Acide 2, 4 dioxyphénylarsinique.

Acide arsénique sur les phénols.

On chauffe au bain-marie :

110 grammes de résorcine avec :
171 — de solution commerciale d'acide arsénique, de densité 75° Baumé (83 p. 100).

Peu à peu commence la cristallisation qui est terminée dans quelques heures ; la masse cristalline est broyée avec de l'acide acétique, essorée et lavée deux ou trois fois avec de l'acide acétique : on obtient 145 grammes d'acide pur, facilement soluble dans l'eau, dans l'alcool, difficilement soluble dans l'acide acétique et l'acétone.

Acide 2, 4 dioxy, 5 nitrophénylarsinique.

Nitration. — Une solution contenant 150 centimètres cubes d'acide sulfurique concentré et 46^{gr},8 d'acide résorcine arsinique est additionnée d'acide nitrique (1,4) mélangé à son volume d'acide sulfurique. La nitration se fait à 0° en agitant vivement ; il convient de n'ajouter d'abord qu'environ les deux tiers de l'acide arsinique et seulement la moitié du mélange nitrant pour éviter la formation d'une bouillie trop épaisse, puis, peu à peu, le reste de l'acide et du mélange nitrique. On abandonne la solution pendant la nuit, on verse sur la glace.

Rendement : 41^{gr},7.

Par action du brome dans l'acide acétique, on transforme l'acide nitré en dibromonitrorésorcine.

Acide 2, 4 dioxy, 5 aminophénylarsinique.

Réduction de la fonction nitrée. — On dissout 32^{gr},5 d'acide nitro résorcine arsinique dans 300 centimètres cubes d'eau et 100 centimètres cubes de soude décinormale et on ajoute à la

solution 70 grammes d'hydrosulfite de soude ; la réduction se fait avec dégagement de chaleur. A la solution incolore on ajoute 62 grammes d'acide acétique, l'acide aminé se précipite quantitativement ; pour le purifier on le dissout dans l'acide chlorhydrique, on le décolore avec du noir animal et on précipite par l'acétate de soude.

Acide 2 carboxy, 4 nitrophényl, 1 arsinique.

$$C^6H^4\begin{cases} AsO^3H^2 & 1 \\ CO^2H & 2 \\ NO^2 & 4 \end{cases}$$

Méthode de Barth. — Une solution contenant :

100 cm³ d'acide chlorhydrique (1,12),
50 cm³ d'eau,
18 gr. 5 d'acide nitroanthranilique

est diazotée à 5° par 50 centimètres cubes de solution $N/_2$ de nitrite de soude ; on filtre et on ajoute une solution de 26 grammes d'arsénite de soude dans 50 centimètres cubes d'eau ; l'azote se dégage. On neutralise au rouge Congo, par la soude décinormale l'acide arsinique se précipite.

Rendement : 22 grammes.

Acide 2 carboxy, 4 oxyphényl, 1 arsinique.

$$C^6H^4\begin{cases} AsO^3H^2 & 1 \\ CO^2H & 2 \\ OH & 4 \end{cases}$$

On mélange, à la température de 70°, une solution de 14gr,5 d'acide carboxynitrophénylarsinique dans 180 centimètres cubes d'eau, alcalinisés par 98 centimètres cubes de soude décinormale, avec une solution de 86 grammes de sulfate de fer dans 200 centimètres cubes d'eau ; on filtre, on lave avec 200 centimètres cubes d'eau bouillante ; la liqueur est évaporée jusqu'à cristallisation. On y ajoute environ 25 centimètres cubes d'acide chlorhydrique jusqu'à neutralité au Congo ; on refroidit par un courant d'eau et on essore. La solution contient l'acide aminé ; on

l'étend de 100 centimètres cubes d'eau, on neutralise par de la soude, puis on y verse 100 centimètres cubes de nitrite de soude jusqu'à coloration du papier ioduré amidonné; on fait bouillir, on ajoute à la solution filtrée 60 centimètres cubes d'acide hypophosphoreux à 35°, un peu d'iodure de potassium, on chauffe au bain-marie jusqu'à ce que le précipité d'arséno n'augmente plus (trente minutes), on essore l'arséno, on le lave à l'eau, on le délaye dans de l'eau et on ajoute de l'eau oxygénée jusqu'à décoloration et dissolution du précipité. On filtre rapidement et la solution se prend en masse cristalline.

NEUVIÈME LEÇON

DÉRIVÉS DU MERCURE

Le grand et légitime succès du salvarsan et des autres dérivés arsénicaux aurait dû, semble-t-il, arrêter complètement les recherches dans le domaine du mercure ; mais, chose singulière de prime abord, c'est tout le contraire qui eut lieu ; à aucun moment on n'a autant travaillé la chimie des produits mercuriels que pendant ces dernières années.

Quand on y réfléchit, on est un peu moins surpris. En effet, on pouvait supposer, d'une part, que si, par des modifications heureuses apportées à des molécules contenant de l'arsenic, on avait pu arriver à accroître considérablement leur action thérapeutique, il n'était pas impossible qu'il en fût de même pour les molécules mercurielles. En second lieu, au fur et à mesure que se multipliaient les injections d'arsénobenzol, on se rendit compte que le nombre de cas de guérison totale, sans rechute, était relativement rare et qu'on était loin de la « *therapia sterilisans magna* » d'Ehrlich.

Aussi les syphiligraphes prirent de plus en plus l'habitude de combiner le traitement arsénical intensif avec la cure prolongée de mercure. Il faut enfin ajouter que la pratique des injections intraveineuses n'étant pas familière à tous les médecins, beaucoup restent fidèles au mercure.

Deux buts se présentaient alors aux chercheurs :

1° Trouver un médicament mercuriel doué d'une action prompte, « lessivant » les accidents primaires avec autant de rapidité que l'arsenic, et, en même temps, possédant une action curative plus puissante sur les accidents secondaires et tertiaires.

2° Puisque, décidément, il y avait une clientèle pour le mercure,

essayer de rendre les injections aussi peu douloureuses que possible.

Des deux buts, le deuxième seul a été atteint, et encore d'une manière imparfaite ; le premier ne l'a pas été.

Ce qui domine toute l'histoire des essais effectués dans la série mercurielle, c'est que le rapport entre la toxicité et l'action curative n'a pas pu être modifié d'une façon sensible. Si parfois il a paru l'être (Launoy et Levaditi) sur les lapins syphilitiques, quand on a transporté les essais sur l'homme, ou bien on n'a pas trouvé de différence avec les produits connus, ou bien la différence n'était pas suffisamment appréciable pour que l'on consentît à passer outre aux difficultés d'emploi.

On peut classer les dérivés mercuriels en deux groupes :

1° Les véritables sels, c'est-à-dire ceux qui proviennent de la combinaison de l'oxyde de mercure avec des acides avec élimination d'eau : bichlorure de mercure, acétate, benzoate, etc. Ces sels sont caractérisés par le fait qu'ils régénèrent la totalité de l'oxyde de mercure quand on les traite par une base forte. Quel que soit l'acide qui entre dans leur composition, ils sont extrêmement toxiques et ils agissent toujours en proportion du mercure qui y est contenu. Aucun essai de thérapeutique n'est possible avec eux.

Nous laissons nécessairement de côté les dérivés du mercure au minimum, qui ne sont pas représentés parmi les dérivés organiques du mercure et qui seraient sans doute fort intéressants.

2° Ceux où le mercure est lié par une valence à un radical organique. Exemples : acétate de mercure aniline, iodure de méthylmercure, acide anhydro-mercuro-salicylique, chlorure de phénolmercure. Ceux de ces dérivés qui ne possèdent pas de fonction acide ou phénolique dans le noyau ne sont pas solubles dans la soude, les autres le sont. Dans tous les cas, la soude ne précipite pas de l'oxyde de mercure, mais l'hydrate d'aryl ou d'alcoylmercure.

Exemple :

$$C^6H^4\left\langle\begin{matrix}NH^2\\ HgCO^2CH^3\end{matrix}\right. \xrightarrow{NaOH} C^6H^4\left\langle\begin{matrix}NH^2\\ HgOH\end{matrix}\right. \;;\; C^6H^3\begin{matrix}/OH\\ -NO^2\\ \backslash HgCl\end{matrix} \xrightarrow{NaOH} C^6H^3\begin{matrix}/ONa\\ -NO^2\\ \backslash HgOH\end{matrix}$$

insoluble soluble

Ces dérivés sont presque aussi toxiques que les sels précédents.

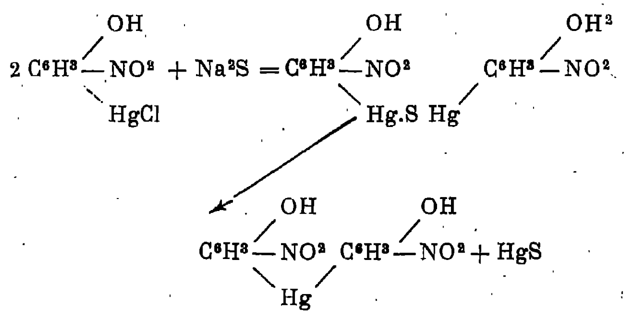
3° Ceux où le mercure est lié par deux valences à des noyaux carbonés. Exemples : diphénylmercure ; diéthylmercure.

Ex. : $C^6H^5 - Hg - C^6H^5$

Ces substances sont très stables ; elles ne sont pas altérées par la soude.

Les autres réactifs vis-à-vis desquels les dérivés mercuriels diffèrent notablement sont le sulfure de sodium et l'hydrosulfite de soude. Le sulfure de sodium décompose immédiatement les premiers en donnant un précipité de sulfure de mercure.

Les deuxièmes aussi sont décomposés en donnant du sulfure de mercure, mais la moitié seulement du mercure est précipitée à l'état de sulfure, l'autre moitié reste attachée au noyau et se combine avec la partie du noyau qui est libérée par la précipitation du sulfure de mercure ; il se fait intermédiairement un sulfure complexe :



Les dérivés de la troisième série ne réagissent pas avec le sulfure de sodium et nous venons de voir que, au contraire, le sulfure de sodium peut servir à les préparer. L'hydrosulfite de soude donne lieu aux mêmes réactions que le sulfure, mais précipite du mercure métallique ; en outre il réduit les fonctions nitrées.

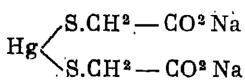
Les deux premiers groupes agissent à peu près de même sur l'organisme ; il semble toutefois que les monoarylmercuriels sont moins toxiques. Ajoutons cependant qu'il est assez difficile de déterminer avec exactitude la toxicité d'un composé mercuriel.

La mort survient parfois très longtemps (plusieurs semaines) après l'injection, sans qu'il y ait de rémission. L'animal maigrit, il a de l'entérite, il est apparemment très malade, mais il traîne fort longtemps. On est donc obligé d'attendre avant d'être fixé. Il faut tenir compte en outre de la résistance particulière à chaque animal. Un produit qui tue en quinze jours un lapin de deux kilogrammes est-il vraiment plus toxique qu'un produit qui tue en dix-neuf jours un autre lapin du même poids ? Généralement on se base, pour l'évaluation de la toxicité, soit sur la dose tuant en deux jours ou trois jours, soit sur la dose tuant en dix jours, soit sur la dose amenant l'amaigrissement progressif de l'animal. Si, par exemple, une certaine proportion de dérivé mercuriel fait maigrir l'animal pendant quatre jours et qu'après ce temps il reprend du poids, on peut considérer comme dose toxique celle qui, injectée à un animal du même poids que le précédent, est suffisante pour que l'amaigrissement persiste d'une façon continue, jusqu'à la mort.

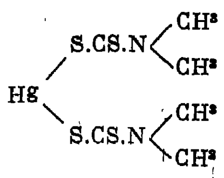
Quant aux dérivés dialcoyl et diarylmercuriels, ils ne sont pas plus toxiques que les noyaux non mercurés correspondants, sauf, peut-être, les premiers termes de la série grasse et les dérivés particulièrement instables appartenant au cas particulier qui sera étudié plus loin (diaminodiphénolmercure).

En dehors de ces trois types de composés mercuriels, il en est d'autres qu'on pourrait à vrai dire faire entrer dans ces séries, mais qu'il vaut mieux en détacher. Telles sont : les combinaisons où le mercure est fixé à l'azote : succinimide mercure, cyanure de mercure ; les combinaisons où le mercure est lié au soufre, etc.

Exemple : Thioglycolate de mercure :



Dithiocarbamates :



Ces thiodérivés sont de véritables sulfures complexes stables vis-à-vis de la soude, précipitant du mercure quand on les traite par le sulfure de sodium. Les dithiocarbamates se caractérisent par le fait qu'ils sont solubles dans les solvants organiques (Delépine). Toutefois les dithiocarbamates d'acides aminés sont solubles dans l'eau à l'état de sels de soude (Fourneau).

$$Hg\left\langle\begin{array}{l}S.CS.N(CH^3).CH^2-CO^2Na\\ S.CS.N(CH^3)\ CH^2-CO^2Na\end{array}\right.$$

Propriétés et préparation de quelques combinaisons mercurielles. — Il ne s'agit pas, bien entendu, d'une description de tous les dérivés mercuriels connus, ni même de tous ceux qui sont ou qui ont été employés, mais de mettre en lumière quelques particularités intéressantes de la chimie du mercure.

Lorsqu'on expose au soleil du mercure métallique recouvert d'iodure de méthyle, on voit peu à peu se former à la surface du mercure, à côté d'un peu de biiodure, une couche cristalline. Quelques jours suffisent parfois pour que tout l'iodure de méthyle disparaisse, ainsi que le mercure, et qu'à leur place on trouve une bouillie cristalline. Cette dernière se dissout presque tout entière dans l'éther ; ce dernier, évaporé lentement à l'air, abandonne de magnifiques cristaux d'iodure de méthylmercure. I. Hg. CH^3.

Cette curieuse réaction n'est pas générale, mais elle est cependant très nette avec l'iodure d'allyle. Avec les homologues de l'iodure de méthyle, le mercure semble plutôt agir en enlevant l'iode à deux molécules d'iodure alcoylé. Pour préparer les homologues de l'iodure de méthyle-mercure, on passe par les dialcoylmercures très faciles à obtenir en traitant les iodures alcooliques par l'amalgame de sodium. Ces dérivés mercuriels alcoylés ont la réputation d'être très toxiques. En réalité ils ont été peu étudiés. Il semble cependant résulter de recherches encore inédites de Schaeffer sur des produits fournis par Tiffeneau que, à partir du diméthylmercure, les homologues sont peu toxiques. Signalons en passant l'acide mercurepropionique

$$Hg\left\langle\begin{array}{l}CH^2-CH^2-CO^2Na\\ CH^2-CH^2-CO^2Na\end{array}\right.$$

dont le sel de soude est soluble dans l'eau, sur lequel on avait d'abord fondé beaucoup d'espoir, et qui est tout à fait dépourvu d'action toxique (E. Fischer). Il est vraisemblable que, si on rendait la molécule moins stable (par un OH, un NH^2, etc.), le mercure retrouverait tout ou partie de sa toxicité.

C'est surtout dans la série aromatique que la *mercurisation* est facile. On peut introduire le mercure dans le noyau tout aussi aisément qu'une fonction nitrée. Il suffit de chauffer un composé aromatique quelconque avec de l'acétate de mercure en solution acétique pour fixer un groupe $Hg. CO^2CH^3$ et même deux. Les noyaux déjà substitués, pourvu que les positions ortho et para ne soient pas occupées, sont surtout susceptibles de fixer du mercure.

Avec le phénol et l'aniline, on obtient généralement un mélange de dérivés ortho, para et dimercuriels.

Avec le paranitrophénol, la mercurisation est pour ainsi dire instantanée et on obtient presque exclusivement un dérivé monomercuriel :

$$C^6H^3 - (OH)\,(Hg\,CO^2CH^3)\,NO^2\ 1, 2, 4$$

Avec l'orthonitrophénol, on obtient un mélange des dérivés mono et dimercuriels.

Les sels mercuriels des acides aromatiques les plus divers, chauffés à une certaine température (100-160°) variable pour chacun d'eux, subissent une transposition et le mercure se fixe sur le noyau.

Exemple : Benzoate de mercure chauffé à 120°.

$$(C^6H^5CO^2)^2\,Hg = \underbrace{C^6H^4CO^2}_{Hg} + C^6H^5CO^2H$$

La réaction est terminée quand une petite quantité du sel chauffé ne donne plus de précipité orange avec la soude.

Ces dérivés monoarylés *fournissent aisément les dérivés diarylés* par plusieurs voies.

1° Traitement par Na^2S.

$$2\,R - Hg\,CO^2CH^3 + Na^2S = SHg + 2\,CO^2CH^3Na + (R)^2\,Hg$$

Il se fait intermédiairement le sulfure R — Hg. S. Hg — R.

2° Par chauffage avec l'hydrosulfite de soude ou le chlorure stanneux qui réduisent, en même temps, les fonctions nitrées.

C'est ainsi que (on le verra plus loin) :

$$2\,C^6H^3\left\langle\begin{array}{l}NO^2\\OH\\Hg\,CO^2CH^3\end{array}\right. \quad \text{donne} \quad \left[C^6H^3\left\langle\begin{array}{l}NH^2\\OH\\Hg\end{array}\right.\right]^2$$

3° *Les dérivés diarylés* s'obtiennent par les méthodes que nous venons de voir et aussi par l'action de l'amalgame de sodium sur les dérivés bromés en présence d'acétate d'éthyle :

$$Hg\,Na^2 + 2\,Br\,C^6H^5 = 2\,Na\,Br + Hg\,(C^6H^5)^2$$

Traités par le chlorure d'arsenic, beaucoup de dérivés monoarylés du mercure donnent le chlorure d'arsine correspondant (Roeder) :

$$C^6H^3\left\langle\begin{array}{l}NO^2\\OH\\HgCl\end{array}\right. + ASCl^3 = Hg\,Cl^2 + C^6H^3\left\langle\begin{array}{l}NO^2\\OH\\AsCl^2\end{array}\right.$$

Traités par l'iode, ils fixent cet halogène à la place du mercure, et parfois ils fixent un halogène supplémentaire. Exemple : le mercurenitrophénol 1,3,4 qui donne le diiodonitrophénol.

Les dérivés diarylés — et c'est là leur principal intérêt — chauffés avec le chlorure d'arsenic, remplacent le mercure par $AsCl^2$:

$$C^6H^4\left\langle\begin{array}{l}OCH^3\\Hg\end{array}\right.^2 + AsCl^2 = C^6H^4\left\langle\begin{array}{l}OCH^3\\HgCl\end{array}\right. + C^6H^4\left\langle\begin{array}{l}OCH^3\\AsCl^2\end{array}\right.$$

Le sodium remplace Hg par Na.

$$\text{Ex. : } (C^6H^5)^2\,Hg + Na^2 = 2\,C^6H^5\,Na + Hg$$

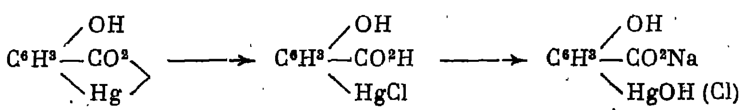
Chimiothérapie par le mercure. — Les essais pour faire varier dans un sens favorable le rapport $\frac{C}{T}$ peuvent être, nous l'avons vu, considérés comme ayant échoué.

Dans la première série il n'y a rien à tenter. En faisant varier la nature de l'acide, on peut observer certains avantages au point de vue de l'emploi, mais aucun au point de vue curatif : les phéno-

mènes toxiques seront toujours en proportion de la quantité de mercure injecté.

Dans la deuxième série on rencontre les médicaments mercuriels organiques les plus employés, non pas parce qu'ils sont plus actifs que ceux de la première série, mais parce que leur emploi est plus commode : ils sont en effet généralement moins douloureux en injection.

Le type de ces médicaments est le salicylate de mercure ou du moins le produit improprement nommé ainsi ; le salicylate de mercure n'est en effet qu'un demi-sel et le mercure est fixé au noyau par une de ses valences. En solution neutre il se fait un sel interne ; en solution alcaline il est soluble par le carboxyle. Mais il peut être également solubilisé par les sels, par le chlorure de sodium, par le méthylarsinate de soude et il constitue l'*énésol* ; par l'aminooxybutyrate de soude et il devient alors l'*asurol*. Mais quelle que soit la combinaison dans laquelle on le fait entrer, elle agit toujours en proportion du mercure qu'elle contient.

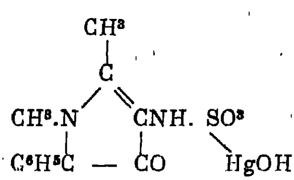


Dans la série des nitrophénols, on a préconisé comme antiseptique pour le pansement des plaies, surtout pour faire des savons antiseptiques, l'hydrate de nitrophénolmercure. Il est soluble dans la soude et est doué d'un pouvoir microbicide considérable.

L'*hermophényl* est le phénoldisulfonate de mercure.

L'*afridol*, qui sert également à fabriquer des savons antiseptiques, est le mercuretoluylate de soude.

Il y a encore un nombre considérable de dérivés mercuriels brevetés : acide mercurephénoxyacétique, acide mercuredisalicylique, sulfamidomercure $Hg = N.\ SO^3K$; phényl 2, 3 diméthylsulfamidomercurepyrazolone (Scheitlin et Kolle).



Ce dernier a fait l'objet d'un travail de Kolle concluant à sa supériorité sur tous les autres produits mercuriels, mais on n'en a plus entendu parler. Il en est de même de la plupart des autres.

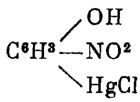
Ce qui caractérise tous les dérivés appartenant aux deux premières séries, c'est que, après l'injection chez les animaux, le mercure se localise toujours aux mêmes endroits et provoque toujours les mêmes troubles : néphrite, diarrhée, etc. D'autre part, nous insistons là-dessus, quel que soit le solubilisant : chlorure de sodium, méthylarsinate de soude, un centigramme de mercure métal sera sensiblement aussi toxique dans un complexe que dans l'autre. Le spécialiste, le fabricant de produits chimiques jouent parfois sur les mots. Il est évident qu'une combinaison qui contiendra deux molécules de méthylarsinate pour une de salicylate de mercure sera moins toxique à poids égal que celle qui ne renferme qu'une molécule de méthylarsinate, mais il faudra en injecter davantage. Il n'y a donc pas grand'chose à espérer dans cette série, du moins dans le sens des travaux qui ont été faits sur l'arsénic où nous voyons de faibles modifications apportées à la molécule influencer d'une manière considérable la toxicité ou l'action curative.

Il en est tout autrement dans la série des dérivés mercuriels dialcoylés et diarylés. Dans cette série on doit arriver à un résultat.

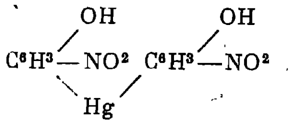
Le diphénylmercure est dépourvu de toxicité ; on peut en donner $0^{gr},50$ à un lapin sans autre inconvénient que de le faire engraisser, mais il est tout à fait inactif sur la syphilis. Schrautt et Schoeller ont beaucoup travaillé dans cette série et, avec Blumenthal, ont fait quelques observations intéressantes, surtout au point de vue de la localisation du mercure dans l'organisme. Ils ont étudié en particulier l'élimination et, pour la première fois, ils ont constaté que le mercure s'accumulait dans d'autres organes que dans les cas habituels, ce qui prouve évidemment que le mercure ne lâche pas la molécule et va où le complexe l'entraîne. Qu'entre les dérivés mercuriels dont le mercure se détache immédiatement et ceux dont il ne se sépare pas du tout il y ait des degrés, cela est évident. Trouver ces degrés, tel est le véritable but que doivent poursuivre les chimistes.

Justement un fait nouveau a été établi par Fourneau et Vila. Si on diminue la stabilité de la molécule, le mercure reprend sa toxicité, même quand il est doublement lié. C'est la première indication de différences notables dans la toxicité des dérivés d'une même série.

Prenons par exemple le chlorure de paranitrophénolmercure :

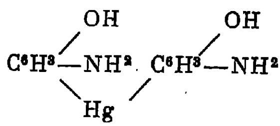


Ce produit est très toxique, presque autant que le sublimé, du moins à dose égale de mercure. Transformons-le en dérivé diarylé sans toucher à la fonction nitrée, nous obtenons ainsi le dinitrodiphénolmercure :



Ce corps est dépourvu de toxicité, sauf celle qu'il peut devoir à ses groupes nitrés; la molécule est très stable; elle est éliminée telle quelle sans provoquer d'intoxication mercurielle (Blumenthal). Sur la syphilis expérimentale des lapins elle n'a pas d'action.

Réduisons maintenant les fonctions nitrées, nous obtenons le diaminodiphénolmercure :



C'est un produit éminemment altérable, comme tous les aminophénols, et ses solutions alcalines noircissent immédiatement; si on les acidule au bout d'un certain temps, on n'a plus le précipité blanc du diaminodiphénolmercure, mais une poudre amorphe noire. Eh bien, ce dérivé est très toxique malgré que le mercure n'en soit détaché ni par l'hydrosulfite ni par la soude. Seulement, la molécule a perdu sa stabilité vis-à-vis des actions cellulaires. Il est vraisemblable qu'elle est très vite brûlée dans

l'organisme et que le mercure libéré manifeste sa toxicité caractéristique.

Pour terminer, acétylons les fonctions aminées, nous obtenons un dérivé diacétylé beaucoup plus stable que le précédent, mais aussi beaucoup moins toxique, tout en l'étant notablement davantage que le dérivé oxynitré. Son action sur le spirochète est très forte et, pour la première fois dans les essais de chimiothérapie par le mercure, on a pu guérir le chancre syphilitique du lapin sans atteindre la dose toxique (Launoy et Levaditi). Essayé sur l'homme, ce produit a été reconnu inutilisable. D'abord il était nécessaire de l'injecter dans les veines tout comme l'arsénobenzol et le novarsénobenzol, et comme une seule injection et même deux à des doses presque toxiques ne suffisaient pas pour amener aussi rapidement qu'avec les arsénicaux la disparition des manifestations primaires de la syphilis, il n'y avait vraiment aucun avantage à s'en servir. C'est néanmoins un premier essai dans une voie nouvelle.

DIXIÈME LEÇON

ADRÉNALINE

On sait, depuis l'antiquité, qu'il y a dans le corps des animaux des glandules douées de certaines propriétés toxiques ou curatives.

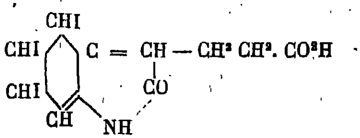
On a beaucoup étudié la composition chimique des principes actifs de ces glandes mais, jusqu'à ces derniers temps (1), on n'avait pu obtenir à l'état de pureté que celui des capsules surrénales ; il a été isolé en 1901 par Takamine qui le nomma : adrénaline (2).

Constitution. — L'adrénaline est un dérivé de la pyrocatéchine. Elle possède une chaîne latérale qui contient une fonction alcoolique secondaire et un groupement méthylaminé :

$$\begin{matrix} OH \\ OH \end{matrix}\!\!>C^6H^3 - CHOH - CH^2NH.CH^3$$

Sa constitution a été démontrée en partie par l'oxydation complète de son éther diméthylé. Si, par méthylation des oxhydriles phénoliques, on protège le noyau du benzène avant l'oxy-

(1) Tout dernièrement un Américain, M. Kendall, a pu isoler le principe actif de la thyroïde qu'il a obtenu en traitant environ 3000 kilogrammes de glande thyroïde. C'est un dérivé du cyclohexène et il a pour formule :



M. Kendall l'a désigné sous le nom de Thyroxine.

(2) On peut associer au nom de Takamine, ceux d'Abel, de von Fürth, d'Aldrich, etc.

dation, la nouvelle substance (l'adrénaline diméthylée) donne, parmi d'autres produits, de l'acide vératrique et de la diméthylamine (ou de la triméthylamine si la fonction aminée a été méthylée également). La position du carboxyle :

$$C^6H^3\begin{cases}OCH^3 \\ OCH^3 \\ CHOH-CH^2NHCH^3\end{cases} + H^2O + O = C^6H^3\begin{cases}OCH^3 \ldots\ 1 \\ OCH^3 \ldots\ 2 \\ CO^2H \ldots\ 4\end{cases} + NH(CH^3)^2$$

indique donc celle de la chaîne aliphatique. Du reste, par fusion alcaline de l'adrénaline, on obtient de la pyrocatéchine, de l'acide protocatéchique et de la méthylamine. On pouvait hésiter encore sur la position de l'oxhydrile alcoolique. Or, par oxydation de son amide benzènesulfonique, on obtient une *cétone*, inactive sur la lumière polarisée, contenant le même nombre d'atomes de carbone que la molécule primitive et qui, hydrolysée, fournit l'*adrénalone* qu'on a pu reproduire artificiellement.

La constitution de l'adrénaline a été confirmée par la synthèse, comme nous le verrons plus tard. Ses propriétés essentielles sont les suivantes :

Propriétés. — A cause de son caractère basique, elle forme avec les acides des sels qui, en général, n'ont pas une grande tendance à la cristallisation. (Dans le commerce, on trouve d'ordinaire le chlorhydrate.) Mais elle se dissout également dans la soude grâce à ses fonctions phénoliques.

L'atome de carbone qui porte l'oxhydrile alcoolique est asymétrique, et cette asymétrie fait que la molécule de l'adrénaline est active sur la lumière polarisée.

L'adrénaline naturelle est lévogyre. Son pouvoir rotatoire est de — 53,3 (Bertrand). La forme dextrogyre est douze à quinze fois moins active sur la pression artérielle que son antipode optique, et elle présente même la propriété de diminuer, à haute dose il est vrai, l'activité de la variété lévogyre si elle est injectée auparavant. L'adrénaline racémique que nous obtenons par la synthèse, et qui contient la moitié de la molécule à l'état lévogyre, a donc une activité moitié moindre environ que l'adrénaline naturelle.

L'adrénaline donne plusieurs réactions colorées qui lui sont caractéristiques, et qui sont dues à la présence dans sa molécule de deux oxhydriles phénoliques en position ortho. Le *chlorure de fer* en solution diluée, neutre ou faiblement acide, fournit une coloration verte tournant au violet et qui devient rouge par addition d'un alcali. Une autre caractéristique de la solution d'adrénaline est la couleur brune qu'elle prend à l'air. Cette oxydation est accélérée d'une façon démesurée par certaines oxydases, comme celles qu'on obtient de la poche à encre des seiches et de quelques champignons : ces oxydases produisent rapidement des pigments noirs du type des mélanines naturelles. Il se pourrait que l'oxydation de l'adrénaline dans l'organisme animal se fît par un processus analogue.

Vulpian, en 1856, avait déjà signalé la présence, dans les capsules surrénales, d'une substance se colorant en vert par le perchlorure de fer et en rose par l'iode. Depuis, on a employé plusieurs oxydants pour caractériser l'adrénaline par ses réactions coloriées.

Les plus connus sont l'acide iodique et les persulfates. L'acide iodique donne une coloration rouge perceptible au 1/5 000 000^e en présence d'acide sulfanilique. Avec le persulfate de soude en solution à 0,1 p. 100 on obtient, en chauffant légèrement, une coloration rose sensible au 1/5 000 000^e. Avec le tungstate de soude en liqueur phosphorique (réaction de Folin), on peut caractériser l'adrénaline dans une solution au millionième et même au 1/3 000 000^e.

Ce réactif est préparé de la manière suivante : 100 grammes de tungstate de soude sont dissous dans 750 centimètres cubes d'eau ; on ajoute 85 centimètres cubes de PO^4H^3 à 1 p. 100, on fait bouillir et on dilue à 1 litre. Il est possible avec ce réactif de déceler 1/400^e de milligramme d'adrénaline.

On a pu, grâce aux procédés colorimétriques basés sur ces réactions, doser l'adrénaline dans les capsules de divers animaux. On a ainsi trouvé $0^{gr},125$ par kilogramme de capsules chez le chat ; $0^{gr},3$ chez le mouton ; $0^{gr},247$ chez la baleine.

L'origine de l'adrénaline est inconnue. On suppose qu'elle provient d'un acide aminé : la dihydroxyphénylméthylserine :

$$C^6H^3\begin{cases} OH \\ OH \\ CHOH - CH\,(NHCH^3)\,CO^2H \end{cases}$$

par décarboxylation. Ce qui rend cette hypothèse vraisemblable, c'est que la dihydroxyphénylalanine: $C^6H^3\,(OH)^2CH^2CH(NH^2)\,CO^2H$ a été isolée de la fève par Gugenheim.

Synthèse de l'adrénaline. — Pour démontrer sa constitution chimique, en même temps que pour remplacer industriellement l'adrénaline naturelle dont la préparation est coûteuse, on a essayé de réaliser sa synthèse par plusieurs méthodes.

La méthode classique, celle qui semble donner les meilleurs résultats encore maintenant, et probablement la seule pratique, a été réalisée par Scholtz et brevetée par la fabrique Meister Lucius en 1904 (D. R. P. 15-2814-157300).

On part de la pyrocatéchine qu'on condense avec le chlorure de chloroacétyle. On peut employer celui-ci tout formé et on ajoute, dans ce cas, une trace de chlorure de zinc comme catalyseur, ou on peut mélanger la pyrocatéchine avec l'acide chloroacétique et l'oxychlorure de phosphore; en chauffant ce mélange au bain-marie, le chlorure de chloroacétyle perd une molécule d'acide chlorhydrique avec la pyrocatéchine en formant la chloroacétopyrocatéchine :

$$C^6H^3\begin{cases} OH \\ OH \end{cases} \quad \underline{|\,H \qquad Cl\,|}\;\; CO.\,CH^2Cl \longrightarrow C^6H^3\begin{cases} OH \\ OH \\ CO\,CH^2Cl \end{cases}$$

La suspension alcoolique de la chloroacétopyrocatéchine est ajoutée à une solution aqueuse, concentrée et froide, de méthylamine. Il se produit tout d'abord une dissolution, due au caractère acide des groupements phénoliques du noyau de la pyrocatéchine, et il se sépare ensuite la méthylaminoacétopyrocatéchine qui est très peu soluble dans l'eau. On la recueille et on la lave à l'alcool et à l'éther.

$$C^6H^3\begin{cases} OH \\ OH \\ CO\,CH^2Cl \end{cases} + 2\,NH.\,CH^3 = C^6H^3\begin{cases} OH \\ OH \\ CO\,CH^2NH.CH^3 \end{cases}$$

Le produit ainsi obtenu est réduit par l'amalgame d'aluminium ou par des procédés électrolytiques, la réduction transformant le groupement acétonique en une fonction alcoolique secondaire : c'est ainsi que l'on obtient l'adrénaline racémique :

$$C^6H^3\begin{cases}OH\\OH\\CHOH.CH^2N\begin{cases}CH^3\\H\end{cases}\end{cases}$$

Cette réduction est très difficile à réaliser à cause de la facilité avec laquelle les aminoacétones perdent leur fonction aminée.

Pour séparer les deux isomères optiques, on emploie le sel de la base avec un acide actif, l'acide tartrique par exemple; en traitant par l'alcool méthylique le mélange des tartrates d'adrénaline, c'est le *d*-tartrate de *d*-adrénaline qui se dissout, et il reste le *d*-tartrate de l'adrénaline gauche qui est moins soluble. En transformant ce dernier en chlorhydrate on obtient l'adrénaline industrielle synthétique.

Cependant, par ce procédé, on perdrait la moitié d'un produit aussi cher que l'adrénaline synthétique; pour l'utiliser tout entière, on chauffe avec de l'acide chlorhydrique la *d*-adrénaline qu'on a obtenue comme produit secondaire; par ce traitement, la base se racémise et, en partant de ce produit racémique, on peut de nouveau faire la séparation des deux antipodes, répétant l'opération avec la variété dextrogyre jusqu'à ce que toute la base soit sous la forme lévogyre qui est seule à posséder une valeur thérapeutique.

Outre cette méthode on en a essayé plusieurs autres :

1° Méthylation de l'*amino-oxyéthyl-pyrocatéchine* (1). — Cette base provient de la réduction de l'aminoacétopyrocatéchine qui peut être préparée à son tour par deux procédés différents :

A. Condensation de la chloroacétopyrocatéchine avec l'ammoniaque, ou mieux avec l'hexaméthylènetétramine :

$$C^6H^3\begin{cases}OH\\OH\\CO.CH^2NH^2\end{cases}$$

(1) Cette base se trouve dans le commerce sous le nom d'*Artérénol*.

B. Hydrolyse au moyen d'acide chlorhydrique du produit de condensation du chlorure d'hippuryle et du vératrol :

$$(CH^3O)^2 - C^6H^4 + Cl.CO.CH^2NH.CO.C^6H^5$$
$$\longrightarrow (CH^3O)^2 C^6H^3 - CO.CH^2.NH.COC^6H^5$$
$$\longrightarrow (HO)^2 C^6H^3.CO.CH^2NH^2$$

2° Barger a fait plusieurs essais pour obtenir l'adrénaline en partant du pipéronal ou de la méthylvaniline, mais sans de trop bons résultats. Par l'action de l'iodure de méthylmagnésium sur ces aldéhydes, on obtient des alcools secondaires. Ceux-ci donnent par déshydratation des éthylènes, lesquelles additionnées de brome fournissent des dibromures. Ces dibromures sont décomposés par l'eau et on obtient ainsi des bromhydrines qu'on traite par la méthylamine :

$$\left.\begin{matrix} CH^3O \\ CH^3O \end{matrix}\right> C^6H^3 - COH + CH^3 - Mg = \left.\begin{matrix} CH^3O \\ CH^3O \end{matrix}\right> C^6H^3 - CHOH - CH^3$$
$$\longrightarrow \left.\begin{matrix} CH^3O \\ CH^3O \end{matrix}\right> C^6H^3 - CH = CH^2 \longrightarrow$$
$$\longrightarrow (CH^3O)^2 C^6H^3CH\,Br.\,CH^2\,Br \longrightarrow (CH^3O)^2 C^6H^3\,CHOH.CH^2Br$$
$$\longrightarrow (CH^3O)^2 C^6H^3\,CHOH\,CH^2N \left<\begin{matrix} CH^3 \\ H \end{matrix}\right.$$

Jusqu'ici la série des réactions donne des résultats convenables. La difficulté se trouve dans l'élimination des groupements alcooliques qui éthérifient les oxhydriles phénoliques, cette élimination s'accompagnant de celle de la fonction aminée. Bottcher a cru pouvoir tourner ces difficultés dans le cas du pipéronal et a essayé d'enlever le méthyl éthérifiant avant le traitement par la méthylamine. En traitant d'abord par le pentachlorure de phosphore puis par l'eau le produit obtenu, il parvient ainsi à éliminer l'oxyméthylène éthérifiant et à préparer la bromhydrine dioxyphényléthylée.

Malheureusement, par l'action de cette bromhydrine sur la méthylamine, on obtient des produits non cristallisés dans lesquels Bottcher n'est pas parvenu à démontrer d'une façon certaine la présence de l'adrénaline.

D'après Mannich, qui a repris l'étude de ces réactions, on ne peut affirmer que la méthylamine se met à la place du brome, car il se fait un éther oxyde qui peut fournir théoriquement les deux aminoalcools isomères.

En partant, par exemple, du diméthoxyphénylchloroéthanol $(CH^3O)^2C^6H^3.CHOH.CH^2Cl$, on peut obtenir les deux bases isomères

$$(CH^3O)^2 C^6H^3. CHOH. CH^2NH. CH^3$$
(*diméthyladrénaline*)

et

$$(CH^3O)^2 C^6H^3 CH (NHCH^3) CH^2 OH$$
(*diméthylisoadrénaline*)

Ces deux bases se distinguent par la façon dont elles se comportent vis-à-vis de l'acide iodhydrique. Tandis que la première perd de la diméthylamine et ne fournit malheureusement pas d'adrénaline, la deuxième, au contraire, donne, avec des rendements presque quantitatifs, la base déméthylée correspondant à l'adrénaline : l'isoadrénaline, qui n'a aucune des propriétés physiologiques de son isomère.

On a procédé à la préparation de dérivés homologues de l'adrénaline, ou plutôt de l'artérénol qui est l'adrénaline non méthylée (Baeyer).

On a ainsi préparé le dioxyphénylaminopropanol qui est, en somme, l'homoartérénol et qui se rapproche, à la fois, de l'adrénaline et de l'éphédrine. Il a pour formule :

$$C^6H^3 (OH)^2 CHOH CH NH^2 CH^3$$

On le prépare en réduisant par l'hydrogène, en présence de platine ou de palladium, l'*acétone* correspondante. Celle-ci s'obtient par une méthode qui est à signaler et qui permet d'introduire un reste acide aminé dans une molécule. Dans le cas particulier, il s'agit de la condensation du chlorure de *phtalylaminopropionyle* sur le vératrol ; on déméthyle ensuite :

$$C^6H^4 (OCH^3)^2 + C^6H^4 (CO)^2 N CH (CH^3) COCl$$
$$= C^6H^3 (OCH^3)^2 CO CH (CH^3) N (CO)^2 C^6H^4$$
$$C^6H^3 (OCH^3)^2 COCH (CH^3) N. (CO)^2 C^6H^4$$
$$\longrightarrow C^6H^3 (OH)^2 CO CH (NH^2) CH^3$$

La nouvelle base a pu être dédoublée en ses composants actifs. C'est encore la forme lévogyre qui l'emporte comme activité sur la forme dextrogyre (Tiffeneau); et même l'écart est ici plus considérable entre les deux isomères au point de vue de leur activité, le dérivé dextrogyre étant au moins trente fois moins actif que l'isomère gauche. Ces bases paraissent en outre moins toxiques que l'adrénaline.

En essayant de préparer un corps analogue, Mannich a obtenu exclusivement la base correspondante en α

$$\begin{matrix} OH \\ OH \end{matrix} > C^6H^3 - CH\,(HNCH^3)\,CHOH - CH^3$$

que Kobert a examinée et dont il a montré qu'elle ne possédait pas les propriétés caractéristiques de l'adrénaline.

On trouve dans le commerce d'autres corps ayant une parenté étroite avec l'adrénaline : l'*homorénone* ou éthylaminoacétopyrocatéchine $C^6H^3\,(OH)^2\,CO\,CH^2\,NH\,C^2H^5$; l'*épinine* ou méthylaminoéthylpyrocatéchine $C^6H^3\,(OH)^2\,CH^2\,CH^2\,NH\,CH^3$; et enfin l'*artérénol* $C^6H^3\,(OH)^2\,CHOH\,CH^2\,NH^2$.

Les deux premières substances ont une action physiologique plus faible que celle de l'adrénaline racémique ; la troisième au contraire est presque comparable à l'adrénaline. *L'épinine* se prépare en réduisant l'oxime de l'aldéhyde homovératrique $(CH^3O)^2\,C^6H^4\,CH^2\,CHO$, provenant de l'action de l'ozone sur l'éther méthylique de l'eugénol. et en déméthylant le produit obtenu.

Outre les méthodes synthétiques, l'extraction des glandes surrénales produit une certaine partie de l'adrénaline consommée. Cette extraction présente pas mal de difficultés à cause de l'instabilité d'un produit aussi oxydable. La méthode la plus recommandable est celle de M. Bertrand. En principe elle consiste en une extraction des glandes surrénales de cheval par de l'alcool contenant de l'acide oxalique. Les albumines ne se dissolvent pas et la base passe en solution sous la forme d'un oxalate; l'extrait qu'on obtient après l'évaporation de l'alcool est traité par l'éther de pétrole qui dissout les graisses et les lipoïdes. Dans la solution aqueuse, on précipite exactement l'acide oxalique par l'acé-

tate de plomb et c'est dans ce liquide qu'on sépare l'adrénaline par l'ammoniaque après une concentration dans le vide.

Bertrand a obtenu 1gr,25 d'adrénaline en partant de 1 kilogramme de capsules surrénales de cheval.

Action physiologique de l'adrénaline. — Le rôle physiologique de l'adrénaline est encore obscur. Après avoir attribué à cet alcaloïde une importance très grande, on est tenté aujourd'hui — principalement à la suite des recherches de Stewart en Amérique, de Gley et de ses élèves en France — de la considérer plutôt comme un déchet.

Comme, injectée dans le sang, elle agit sur les terminaisons nerveuses du sympathique, on pensait qu'elle était le grand régulateur des fonctions dépendant de ce système et qu'il y avait par conséquent une adrénalinémie physiologique indispensable au bon fonctionnement des organes.

A la suite de recherches qui ont eu un certain retentissement, Cannon et De la Paz avaient cru pouvoir établir une théorie fort séduisante d'après laquelle les émotions fortes, augmentant la sécrétion d'adrénaline, l'hyperadrénalinémie qui en résultait était la cause de tous les phénomènes par lesquels se manifestent ces émotions (pâleurs, hérissement des poils, glycémie, relâchement des sphincters, etc.).

Il est vrai que ces phénomènes se produisent quand on injecte l'adrénaline dans le sang, mais, d'une part, l'ablation des surrénales et la ligature des veines surrénales n'empêchent pas ces manifestations, et d'autre part, il faut, pour les produire, une quantité d'adrénaline bien plus forte que celle qui se trouve dans le sang, même dans le cas où il y en a le plus. Enfin, on ne retrouve jamais l'adrénaline dans le sang de la veine cave au-dessus des veines sus-hépatiques ni dans le sang du cœur, et on ne voit pas bien, par conséquent, comment ce dernier pourrait être influencé par l'adrénaline.

Il n'en serait pas moins prématuré de penser que l'adrénaline est tout à fait inutile, car nous ne savons rien de l'influence que peuvent exercer les glandes les unes sur les autres, ni de l'action indirecte des hormones, ni, d'une façon générale, des principes

constituants (pour ne pas dire des principes actifs) des organes à sécrétions internes sur le chimisme cellulaire.

Le fait qu'un poison comme l'adrénaline disparaît du sang après son passage dans le foie ne veut pas signifier que son rôle est terminé, car il peut être transformé en une substance dont nous ne connaissons pas encore la constitution et les propriétés physiologiques.

Quoi qu'il en soit, nous ne pouvons nous aventurer davantage sur ce terrain un peu mouvant et nous dirons maintenant quelques mots sur les propriétés pharmacologiques de l'adrénaline, car elles sont, à des degrés divers, caractéristiques de tout un groupe de bases qui ont, avec cet alcaloïde, la propriété chimique commune d'être des dérivés de la phényléthylamine, ou, d'une manière plus générale, de l'éthylamine substituée en β.

L'adrénaline se caractérise par l'excitation qu'elle produit sur les terminaisons nerveuses du système sympathique, et son utilisation thérapeutique, et peut-être aussi son rôle physiologique, sont intimement reliés aux actions régies par ces nerfs. L'excitation du sympathique produit la constriction des vaisseaux; on obtient le même résultat par l'adrénaline. Cette base produit une constriction sur les parois de toutes les artères, sauf de l'artère coronaire qui envoie le sang aux muscles du cœur, et peut-être aussi des artères des poumons. Son action est surtout nette sur les vaisseaux capillaires : si on met de l'adrénaline sur la peau, elle n'a pas d'action, mais si on place cette solution sur une muqueuse, on la voit vite se décolorer à cause de l'anémie produite par la constriction des vaisseaux capillaires. C'est cette action vaso-motrice qui fait qu'on emploie l'adrénaline en thérapeutique pour arrêter, par application directe, certaines hémorragies — par exemple celles qui se produisent dans l'œil, — et qui est la base d'une des grandes applications de ce médicament. En l'injectant, mélangée avec des anesthésiques locaux, l'adrénaline produit de la vaso-constriction dans les tissus circonvoisins et certains anesthésiques, trop diffusibles, exercent leur action sur un point déterminé, au lieu de se répandre dans le torrent circulatoire.

La vaso-constriction qu'elle produit sur les parois du tube digestif est telle que rien ou presque rien de ce qui est absorbé par

la bouche ne traverse la paroi de l'estomac et de l'intestin. Cette action est même si marquée qu'on a recommandé l'ingestion de l'adrénaline pour éviter les empoisonnements.

L'adrénaline produit une grande augmentation dans la pression artérielle; celle-ci est due à une contraction des artères, mais aussi en partie à une augmentation de l'intensité des contractions du cœur produites par l'excitation des terminaisons nerveuses du sympathique dans ce muscle. C'est un puissant analeptique et on la donne actuellement dans toutes les infections (grippes, typhoïde) soit à cause de cette action cardiaque, soit de son action antitoxique. On l'emploie surtout dans les cas de syncopes cardiaques graves.

Instillée dans l'œil d'un animal, et de préférence sur l'œil énucléé, l'adrénaline produit une dilatation de la pupille. Cet effet est dû à ce que le sympathique excite les muscles qui dilatent l'iris. On ne doit pas confondre cette dilatation avec celle que produisent les alcaloïdes des solanacés; l'atropine produit aussi une dilatation de la pupille, mais celle-ci n'est pas due à une excitation des nerfs sympathiques, mais à une paralysie du moteur oculaire commun qui a, sur le muscle de l'iris, une action contraire à celle du sympathique.

En ce qui concerne les organes internes. l'adrénaline arrête les mouvements péristaltiques de l'intestin; par contre, elle augmente les contractions de l'utérus, surtout chez certains animaux.

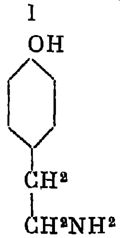
L'augmentation de l'adrénaline dans le sang a, comme suite, une mobilisation des hydrates de carbone qui se trouvent dans le foie. La concentration du glucose dans le sang peut devenir si grande que le glucose parvient à traverser le rein et à passer dans l'urine, provoquant ainsi la glycosurie adrénalinique.

C'est à l'ensemble de ces effets sur les diverses terminaisons du système sympathique que Barger et Dale ont donné le nom d'*action sympathomimétique*. A quelle partie de la molécule l'adrénaline doit-elle cette action pharmacologique qui lui est particulière? Dans la synthèse des médicaments, c'est là un problème type qui a été étudié par Barger et Dale d'une façon magistrale.

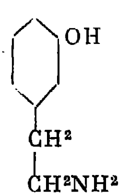
Relation entre la constitution chimique de l'adrénaline et son action sympathomimétique. — L'adrénaline est avant tout une *amine.* Les amines de la série grasse exercent une certaine action sur la pression artérielle ; cette action s'accentue en même temps que le poids moléculaire, mais reste toujours très petite. Elle est cependant assez nette avec l'isoamylamine et l'amylamine normale, et elle croît jusqu'au terme C^7.

Si on fait entrer un noyau benzénique dans la chaîne d'une amine aliphatique, son action peut augmenter d'une façon très remarquable. Mais, pour que l'action sympathométique de l'amine soit vraiment notable, il est non seulement indispensable qu'il y ait *un chaînon de carbone entre le carbone qui porte le groupe aminé et le noyau du benzène, mais aussi qu'il n'y en ait qu'un.* — C'est ainsi que la benzylamine $C^6H^5CH^2$ NH^2 et la phényl propylamine C^6H^5 CH^2 CH^2 CH^2 NH^2 sont beaucoup moins actives que la β-phényléthylamine, *base dans laquelle l'atome de carbone portant le groupe aminé est séparé du noyau benzénique par un seul chaînon carboné.* L'entrée d'un *oxhydrile* en position para ou méta dans le phényléthylène accroît d'une manière très remarquable l'action sympathomimétique de la base, tandis que l'entrée d'un oxhydrile en ortho a, au contraire, une influence inverse :

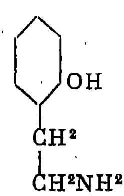
I



II



III



I et II sont très actives.
III ne l'est presque pas.

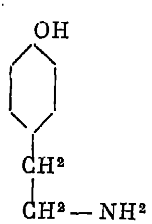
Nous verrons plus tard que la paraoxyphényléthylamine est une base naturelle que l'on connaît sous le nom de *tyramine* et qu'elle possède une action thérapeutique analogue au point de vue qualitatif à celle de l'adrénaline. L'entrée du second oxhydrile phénolique exalte encore plus l'activité de la base, pourvu

qu'il se trouve en position ortho par rapport au premier. Ce point a été confirmé par Tiffeneau au cours de ses recherches sur les homologues inférieurs de l'adrénaline.

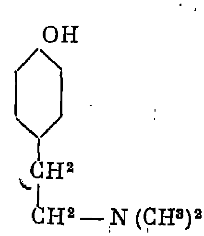
L'aminoéthylpyrocatéchine ou *épinine* possède déjà une action physiologique de l'ordre de l'artérénol, quoique moins intense (un septième environ). La fonction alcoolique secondaire ne joue donc pas un rôle *essentiel* dans l'action physiologique de tous les dérivés de l'adrénaline (1), son principal rôle est de produire l'asymétrie de la molécule permettant de séparer les deux isomères, très différents comme activité. L'aminoacétopyrocatéchine (adrénalone) et l'*artérénol* qui est l'alcool correspondant (produits racémiques) ont à peu près la même activité ; l'action sympathomimétique des fonctions alcool et acétone est donc pareille.

Du reste, dans les corps analogues à l'adrénaline ne possédant pas des oxhydriles phénoliques, le groupe alcoolique n'a pas d'influence ; l'activité sympathomimétique des amines est pareille à celles des amino-alcools qui en dérivent. Ainsi la base $C^5H^6CH^2$ CH^2 NH^2 est égale comme action à C^6H^5 CHOH CH NH^2.

Il existe dans l'adrénaline un groupement *méthylaminé* ; le groupe aminé possède sensiblement la même action que le méthylaminé, mais plutôt plus intense. Quand la méthylation va plus loin on obtient la base tertiaire. L'action sympathomimétique *est alors très atténuée*. La tyramine, par exemple, est très active ; l'hordénine, qui est diméthylaminée, est un médicament dont on peut prendre plusieurs grammes par jour :



Tyramine



Hordénine

Si, par l'addition de l'iodure de méthyle, on transforme la

(1) Toutefois entre la méthylaminoéthanolpyrocatéchine racémique (adrénaline) et la méthylaminoéthylpyrocatéchine, la différence d'activité est beaucoup plus grande.

base tertiaire en quaternaire, l'action change tout à fait. Elle perd son caractère sympathomimétique. L'iodométhylate peut encore, il est vrai, faire augmenter la pression artérielle, mais ce n'est pas par une excitation directe des terminaisons du sympathique, mais par un effet analogue à celui de la nicotine.

M. Tiffeneau a étudié l'action physiologique des homologues inférieurs de l'hordénine et de l'épinine, c'est-à-dire des homologues dans lesquels le groupe aminé est placé sur un atome de carbone voisin du noyau benzénique.

De ces deux corps, le premier possède une action du même genre que celle de l'hordénine, c'est-à-dire très faible; la seconde est environ cent fois moins active que l'adrénaline, C'est encore une confirmation de la règle qui dit que pour obtenir des dérivés actifs, le groupe aminé doit être en position β par rapport au noyau.

On emploie différentes méthodes pour mesurer l'action physiologique de ces dérivés. Pour pouvoir assurer qu'un produit est sympathomimétique, il faut montrer qu'il a une action sur toutes les terminaisons du sympathique. La dilatation de la pupille est une réaction des plus faciles à faire : on place dans deux verres coniques les deux yeux énucléés d'une grenouille ; on les couvre tous les deux avec de la solution de Ringer, on les expose à une lumière intense pour produire le maximum de contraction de la pupille, on ajoute alors dans l'un des verres la dissolution du produit à essayer et on compare les diamètres des deux pupilles en conservant les yeux dans les mêmes conditions d'éclairage. Une autre méthode, dont la technique n'est pas très compliquée, mais qui ne donne, elle aussi, que des résultats qualitatifs, consiste à placer entre deux tenseurs un morceau d'artère fraîche : après qu'elle a été soumise à l'influence d'une solution d'adrénaline, sa contraction peut être enregistrée sur un tambour. C'est cette méthode qui a été très employée par Cannon dans ses recherches sur l'adrénaline dans les émotions.

Des méthodes quantitatives permettent de doser l'activité physiologique des corps de ce groupe; il en existe principalement deux.

Barger et Dale emploient d'ordinaire l'action sur la pression

artérielle du chat. Leur technique est très compliquée. Pour prouver que l'action est due exclusivement à une excitation du sympathique, on doit commencer par éliminer le système nerveux central qui pourrait influencer d'une façon indirecte le système sympathique par excitation des glandes surrénales. Cette élimination est faite en vidant complètement la boîte cranienne ou en décapitant l'animal; mais, dans les deux cas, on doit employer la respiration artificielle pour que le cœur continue à battre. Cette méthode présente en outre l'inconvénient de ne pas mesurer un effet pur, puisque l'augmentation de la tension artérielle provient, d'un côté, de la vaso-constriction et, de l'autre côté, de l'action sur le cœur. M. Tiffeneau a montré qu'il suffisait d'atropiniser le chat chloralosé pour obtenir des résultats excellents et comparatifs.

La deuxième méthode, relativement simple, et qui donne des résultats quantitatifs, est celle qu'ont employée Lawen et Trendelenburg pour le dosage de l'adrénaline dans des solutions très étendues. Cette méthode consiste à *provoquer une circulation artificielle* dans les membres postérieurs de la grenouille et à mesurer l'action vaso-constrictive par le nombre de gouttes par minute que donne une solution circulant sous une pression constante. La préparation est obtenue en coupant d'abord la tête de la grenouille et en introduisant un fil de fer par la colonne vertébrale pour détruire la moelle et éliminer ainsi tout le système nerveux central. On fend la paroi du ventre de façon qu elle pende entre les deux pattes postérieures; c'est à cette paroi qu'adhère la veine cave ascendante par laquelle doit sortir le liquide; on ligature ensuite la veine qui va à la vessie et les deux artères rénales et on extrait tous les organes qui remplissent la cavité abdominale jusqu'à ce qu'on parvienne à l'aorte descendante qui se trouve sur la colonne vertébrale. — On coupe enfin, pour les séparer, les deux extrémités antérieures avec toute la boîte thoracique. Dans la préparation ainsi disposée on entre dans l'aorte une fine canule en verre qui y introduit de la solution de Ringer provenant d'un flacon de Mariotte placé à une hauteur de 10 centimètres à peu près. En ouvrant le robinet, la circulation commence et la veine cave se

gonfle ; c'est quand elle est ainsi gonflée qu'on y introduit, par une petite incision, une canule de verre par laquelle doit sortir le liquide. Après quelque temps, la préparation prend son équilibre et on obtient un chiffre constant de gouttes par minute ; le numéro de gouttes peut être enregistré sur un tambour dans lequel on inscrit aussi le temps. C'est sur ce graphique que l'on fait ensuite la lecture. Quand la préparation est équilibrée, on y fait circuler la dissolution du produit à essayer dans du liquide de Ringer, ce qu'on obtient en injectant, avec une seringue de Pravaz, le liquide dans le tube de caoutchouc qui fait communiquer le flacon de Mariotte avec la canule de l'aorte. La diminution du nombre de gouttes nous donne une mesure exacte de la vaso-constriction due au produit essayé.

Une dernière méthode, qui paraît aussi donner de bons résultats et qu'on emploie surtout pour essayer certains produits analogues à l'adrénaline, consiste à enregistrer les contractions de l'utérus.

Tous les autres dérivés sympathomimétiques augmentent l'intensité des contractions.

PRODUITS NATURELS ANALOGUES A L'ADRÉNALINE

On connaît depuis longtemps l'action vaso-constrictrice de l'extrait d'ergot qui est voisine de celle de l'adrénaline. On a aussi obtenu une action vaso-motrice analogue avec certaines bases contenues dans les produits de putréfaction des albuminoïdes. Le type de ces bases est la *tyramine* ou *oxyphényléthylamine* : C^6H^4 (OH) CH^2 CH^2 NH^2 qui provient sans nul doute de la tyrosine qui est l'acide aminé correspondant. Le champignon de l'ergot et les bactéries de la putréfaction possèdent en effet la propriété d'agir sur les amino-acides qui forment les albuminoïdes en éliminant le groupement carboxylique.

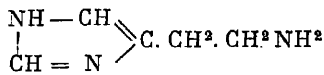
Les amino-acides de la série grasse se décomposent d'une façon analogue. Ainsi, par exemple, la cadavérine se produit par décarboxylation de la *lysine*.

Ce sont surtout les bases dérivant des amino-acides *à noyau cyclique* qui présentent un intérêt physiologique et plusieurs d'entre elles possèdent un action plus ou moins nette sur les terminaisons du système sympathique. Si nous comparons leurs for-

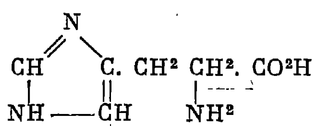
mules, nous verrons qu'elles contiennent toutes un noyau avec une chaîne latérale et, dans celle-ci, un groupement aminé en position β.

La *β-phényléthylamine*, $C^6H^5\ CH^2\ CH^2\ NH^2$, est la plus simple de ces bases. Elle a été trouvée par Nencki dans les produits de la putréfaction de la viande. On la prépare en réduisant le cyanure de benzyle.

La *β-imidasolyléthylamine* (portant le nom commercial d'ergamine, d'histamine) :

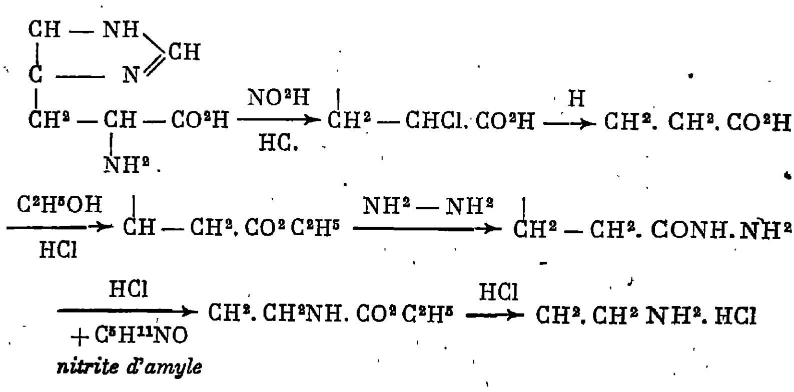


a été trouvée dans l'ergot de seigle ; c'est elle qui produit les contractions de l'utérus qui sont typiques pour cette drogue et on la considère, à ce point de vue, comme étant le principe actif le plus important de l'ergot. Elle a été préparée industriellement par l'action de certaines bactéries de la putréfaction sur l'histidine :

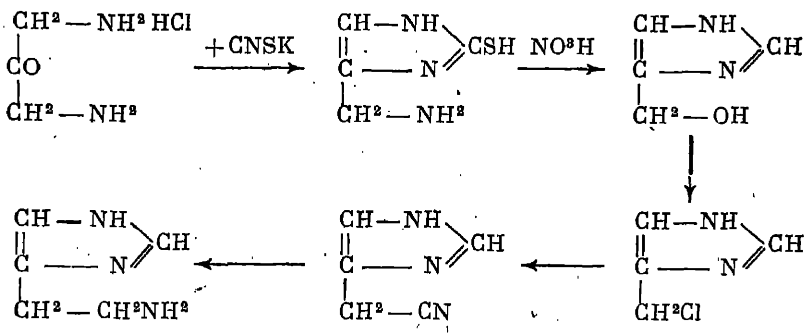


La décarboxylation bactérienne se fait à l'aide de plusieurs bactéries dont la plus active a été isolée par M. Berthelot, de l'Institut Pasteur : le *Bacillus aminophilus* intestinal. On opère en solution très diluée d'histidine à 1,5 p. 1000.

Mais la décarboxylation peut être réalisée par voie chimique (Windaus) en passant par les étapes suivantes :



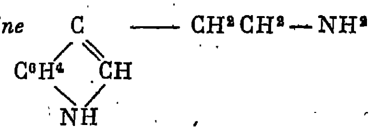
La synthèse de l'histamine a été réalisée par Pyman. Le chlorhydrate de diaminoacétone est chauffé avec du sulfocyanure de potassium ; on oxyde le produit de condensation par l'acide azotique ; les vapeurs nitreuses qui se dégagent transforment NH^2 en OH ; OH est remplacé par Cl, Cl par CN, et CN est réduit :



L'action la plus caractéristique de l'histamine est celle qu'elle exerce sur l'utérus de divers animaux. La contraction de l'utérus peut être obtenue avec des concentrations extraordinairement faibles : elles sont très nettes avec des solutions au 1/25 000 000 et on a pu les observer avec des solutions au 1/250 000 000.

L'iminazolyléthylamine est un poison violent qui donne lieu à des phénomènes tout à fait identiques au choc anaphylactique, à tel point qu'on se demande si ce n'est pas par la formation d'un poison analogue aux dépens de l'histamine ou d'autres acides aminés que se caractériserait l'anaphylaxie (1).

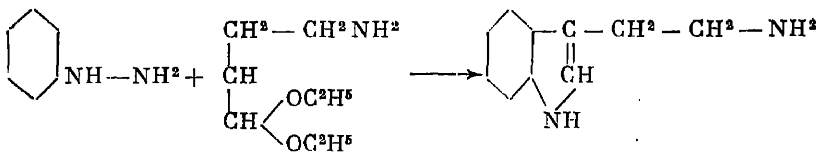
L'indoléthylamine



possède aussi une action sympathomimétique très marquée ; elle se produit par la putréfaction du tryptophane. Elle se prépare

(1) L'histamine n'appartient pas au groupe des sympathomimétiques, tel que l'a défini Barger, mais nous l'avons introduite ici, — en premier lieu parce qu'elle accompagne l'oxyphényléthylamine dans l'ergot, — en deuxième lieu parce que c'est un dérivé de l'éthylamine substituée en β, — en troisième lieu, parce qu'elle présente ce caractère très net d'être plus active que ses homologues supérieurs ou inférieurs.

(Ewins et Laidland) en condensant l'aminobutyrylacétol avec la phénylhydrazine en présence de chlorure de zinc :



De tous ces produits, celui qu'on fabrique sur la plus grande échelle, c'est la *tyramine* ou *oxyphényléthylamine* : $OHC^6H^4.CH^2.CH^2NH^2$. Elle a été isolée par A. Gautier dans la viande pourrie et par Barger dans l'ergot. On l'emploie d'une façon analogue à l'adrénaline, mais son action est beaucoup moins intense. Sa synthèse se fait à partir du chlorure de benzyle. En traitant ce corps par le cyanure de potassium, on obtient le nitrile de l'acide phénylacétique; ce corps se laisse nitrer dans le noyau en position para. Le dérivé nitré est réduit pour produire l'amine et celle-ci est diazotée. Le diazo est traité par l'eau bouillante pour substituer un oxhydrile au groupe aminé. Le nitrile de l'acide *p*-oxyphénylacétique est réduit ensuite d'une manière plus énergique par du sodium et de l'alcool pour obtenir l'amine correspondante :

$$C^6H^5CH^2CN \longrightarrow C^6H^4(NO^2)CH^2CN \longrightarrow C^6H^4(NH^2)\underset{\displaystyle CN}{CH^2}$$

$$\longrightarrow C^6H^4(OH)CH^2CN \longrightarrow C^6H^4(OH)CH^2CH^2NH^2$$

Cette méthode est industrielle, la plupart des transformations se faisant avec de bons rendements.

On a employé d'autres méthodes de synthèses pour ce produit, mais, sauf celle de Rosenmund, elles n'ont pas un grand intérêt. Rosenmund part de l'*aldéhyde anisique* qu'il traite en liqueur alcoolique par le nitrométhane et l'éthylate de sodium. Il obtient ainsi le *méthoxynitrostyrol* :

$$C^6H^4\begin{cases} OCH^3 \\ CH = CH - NO^2 \end{cases}$$

qu'il réduit par le zinc et l'acide acétique et qu'il transforme ainsi en oxime de la méthoxyphénylacétaldéhyde : $CH^3O.C^6H^4$

— $CH^2CH = NOH$. Cette oxime, réduite par l'amalgame du sodium, fournit l'amine qui est déméthylée par l'acide iodhydrique.

Le dérivé diméthylique de la tyramine; l'*hordénine* :

$$\underset{\displaystyle OH}{C^6H^4}.\,CH^2CH^2N\begin{matrix} —CH^3 \\ \diagdown CH^3 \end{matrix}$$

a été trouvé par Léger dans l'extrait de malt qui lui doit son action thérapeutique dans le traitement des diarrhées. La base est employée comme médicament sous la forme de sulfate. Camus, puis Barger, ont démontré qu'elle possède une action sympathomimétique faible qui suffit toutefois pour qu'elle agisse comme calmant du péristaltisme intestinal et comme tonique cardiaque; mais elle est peut-être aussi assez fortement antiseptique à cause de sa fonction phénolique. C'est un corps peu toxique dont on peut prendre plusieurs grammes par jour. Elle fut synthétisée pour la première fois par Barger à partir de l'alcool phényléthylique, produit industriel qu'on transforme dans son chlorure par $SOCl^2$. Le chlorure traité par $NH\,(CH^3)^2$ fournit le diméthylaminoéthylbenzène qui se laisse nitrer en para par NO^3H. On réduit la fonction nitrée et on décompose le diazo.

On peut encore : soit méthyler à l'azote la méthoxytyramine par $ClCH^3$ puis déméthyler la fonction étheroxyde, soit réduire l'hydroxyphényl diméthylaminométhylcétone :

$$OH.C^6H^4 — CO — CH^2N{<}\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}$$

Nous parlerons finalement d'une base, *l'éphédrine*, qu'on obtient de l'*ephedra vulgaris*, une plante originaire du Japon. Cette base est intéressante parce qu'elle appartient à la série de la phényléthylamine. Elle possède une action mydriatique très marquée : sa formule de constitution paraît être :

$$C^6H^5 — CHOH.\underset{\displaystyle N{<}\begin{matrix} CH^3 \\ H \end{matrix}}{CH} — CH^3$$

Elle est active sur la lumière polarisée. Son racémique a été obtenu synthétiquement par Fourneau puis par Nagai. Plusieurs

isomères ont été également préparés et, tout récemment, la synthèse complète de l'isomère optique identique au produit naturel a été réalisée par Spath.

Il s'agit, on le voit, pour l'éphédrine naturelle, d'une base avec un groupement méthylaminé en position β par rapport au noyau du benzène. Nous pouvions espérer, d'après la théorie, une action sympathomimétique et nous la retrouvons effectivement dans l'action de la base sur la pupille. Nagai, qui a comparé le racémique synthétique au produit naturel, prétend que l'action des deux bases est la même, mais c'est peu probable. Cette étude serait à reprendre.

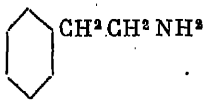
BASES SYNTHÉTIQUES ANALOGUES A L'ADRÉNALINE

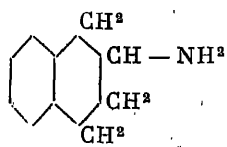
En dehors des bases naturelles étudiées plus haut, il existe d'autres bases actives obtenues par synthèse qui peuvent présenter un grand intérêt théorique pour la connaissance de la pharmacodynamie du groupe.

La β-*naphtylamine* est un corps de propriétés chimiques très voisines de celles de l'aniline; ses propriétés pharmacodynamiques la rapprochent aussi beaucoup de cette base. Si on soumet la β-naphtylamine à l'action de l'hydrogène naissant en la réduisant par le moyen du sodium et de l'alcool, on produit une transformation profonde dans sa molécule : le noyau portant le groupe aminé est hydrogéné et, de benzénique, devient hydroaromatique.

En partant d'une substance qui était une base faible comme l'aniline, il se fait une base aliphatique forte, donnant des sels de réaction neutre avec les acides.

Par cette hydrogénation, le corps cesse d'être une amine de la série du napthalène et devient une amine contenant sa fonction aminée sur la chaîne latérale en position β par rapport au noyau du benzène. Si nous comparons la formule de la β-phényléthylamine et de la tétrahydronaphtylamine, nous voyons que la différence n'est pas grande.



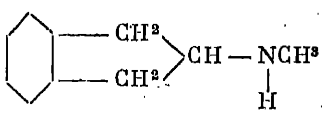


L'action physiologique change également d'une façon radicale. La nouvelle amine possède les propriétés physiologiques des substances du groupe de la phényléthylamine. Elle a une action très marquée sur le système du sympathique. Injectée à un animal, elle reproduit tous les symptômes antérieurement décrits (vaso-constriction, hérissement des poils, etc.).

Cette base est parmi les rares corps qui déterminent une élévation de température. Une autre de ses caractéristiques est la dilatation de la pupille qu'elle provoque.

La tétrahydronaphtylamine est, comme nous venons de le voir, une amine en β de la série du benzène. Le groupe aminé se trouve placé sur un noyau cyclique et est séparé du noyau benzénique par deux atomes de carbone, d'une part, et par trois atomes de carbone, d'autre part, mais on peut la considérer comme un dérivé de la phényléthylamine et en même temps comme un dérivé de la phénylpropylamine.

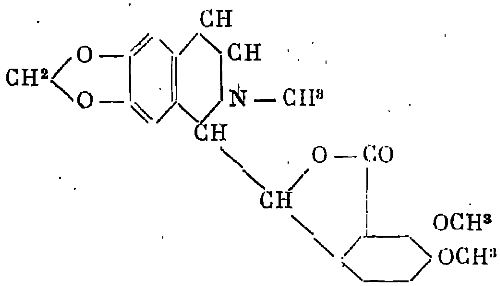
Etudions maintenant le cas d'une amine dont la fonction aminée se trouve deux fois en β par rapport au noyau benzénique. Ces conditions sont remplies par le *méthylaminohydroindène* synthétique préparé récemment par Braun :



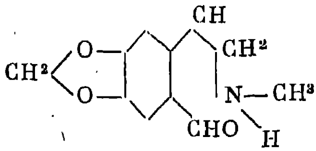
Son activité est très intense, comme il était possible de le prévoir par sa constitution, mais, chose curieuse, cette activité n'augmente pas par l'introduction d'un oxhydrile dans le noyau, comme c'est le cas dans toutes les bases similaires de la série du benzène. Braun suppose que l'action de la base est si forte qu'elle ne peut augmenter par un oxhydrile (?).

Pour compléter l'étude des médicaments vaso-constricteurs, nous devons signaler les propriétés des quelques alcaloïdes naturels qui illustrent d'une façon très claire les lois pharmaceutiques exposées plus haut.

On trouve dans l'*hydrastis canadensis* un alcaloïde, l'*hydrastine*, qui a pour formule :



Hydrastine

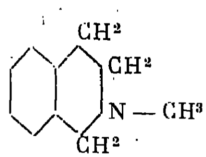


Hydrastinine

et qui donne par hydrolyse et oxydation l'*hydrastinine* et l'acide opianique. On voit, d'après la formule de l'hydrastine, qu'elle possède une fonction aminée en position β par rapport à un noyau benzénique ; mais ce groupe aminé est tertiaire et, comme tel, possède une action sympathomimétique presque nulle, encore masquée dans la molécule par l'action de l'acide opianique et par la méthylation des oxhydriles phénoliques.

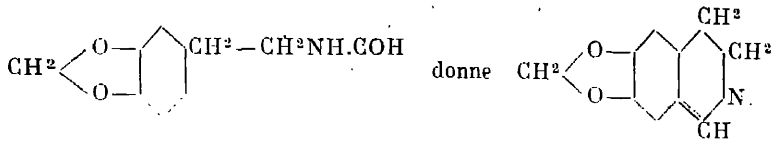
Il n'en est pas ainsi pour l'hydrastinine. Dans cet alcaloïde, le groupe aminé en β est secondaire, et la molécule présente d'une manière très marquée la propriété vaso-constrictive et les autres propriétés que nous sommes accoutumés de rencontrer dans cette série de corps.

Par l'action des alcalis, l'hydrastinine subit une auto-oxydation et se transforme en un mélange d'hydrohydrastinine et d'oxyhydrastinine :

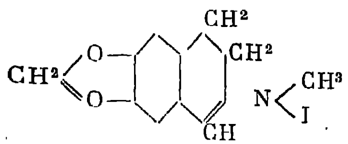


Hydrohydrastinine.

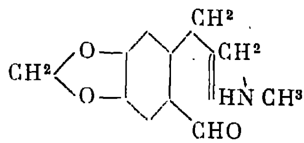
Dans l'hydrohydrastinine, l'amine est redevenue tertiaire et l'action sur le sympathique a disparu presque complètement. L'hydrastinine s'emploie comme hémostatique sous le nom de *stypticine*. Elle a été obtenue synthétiquement par Decker en condensant la formylhomopiperonylamine :



L'hydroisoquinoléine obtenue est traitée par ICH^3 qui forme l'iodhydrate de l'hydrastinine :



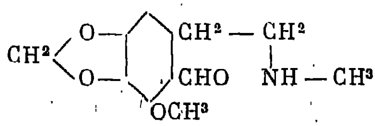
Iodhydrate d'hydrastinine



Hydrastinine libre

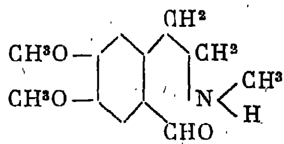
La *narcotine*, un des alcaloïdes de l'opium, possède une formule très voisine de celle de l'hydrastine.

D'une manière analogue à ce qui se passe pour l'hydrastine, l'hydrolyse de la narcotine donne l'acide opianique et l'*hydrocotarnine* qui, par oxydation, fournit la *cotarnine*. Or la cotarnine est un hémostatique ; il est surtout employé dans le cas d'hémorragies intérines.



Cotarnine

Enfin, un autre alcaloïde de l'opium, la *laudanosine*, se comporte comme la narcotine et donne par hydrolyse et oxydation, d'un côté de l'aldéhyde vératrique, de l'autre, une base très voisine de l'hydrastinine : *le lodal*, qui y correspond comme l'aldéhyde vératrique au pipéronal :



Lodal

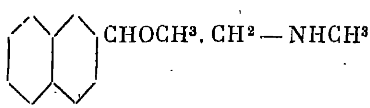
La *narcéine*, très voisine de la cotarnine, mais qui possède un N tertiaire, n'est pas hémostatique.

Mais non seulement le noyau benzénique peut servir de support pour des produits ayant une action sympathomimétique quand ils possèdent une fonction aminée en β, mais ces propriétés se rencontrent dans d'autres noyaux.

M. Madinaveitia vient de publier un joli travail sur les bases β-éthylaminées de la série du naphtalène. Dans ce travail, il montre que l'entrée du noyau naphtalénique augmente d'une façon notable l'action vaso-constrictive de la molécule. Prenant pour point de départ l'action provoquée par 0gr,01 de phénylméthylaminométhoxyéthane :

$$C^6H^5 - \underset{\displaystyle OCH^3}{\underset{|}{CH}} - CH^2.NH.CH^3$$

il a pu établir que le dérivé correspondant au noyau naphtalénique avait une action beaucoup plus forte, même à la dose de 0gr.0005 ; ce qui ouvre une voie nouvelle fort intéressante.



L'entrée d'une fonction phénolique dans le noyau de naphtalène augmente encore l'activité du groupe.

Si parmi tant de sujets nous avons choisi celui-ci comme objet de cette leçon, c'est parce que, dans aucun groupe de corps employés en pharmacie, on n'a pu établir aussi nettement les relations qui existent entre l'action physiologique et la constitution chimique que dans le groupe des médicaments sympathomimétiques. Nous considérons, en outre, les travaux qui ont l'adrénaline pour point de départ ou qui l'encadrent, comme étant parmi les plus beaux qui ont été faits en chimie pharmaceutique. Des synthèses, qui, lorsqu'elles n'ont pour but que de compléter une série ou de faire des corps nouveaux, peuvent ne présenter qu'un intérêt médiocre, prennent un relief puissant quand elles permettent de désarticuler le mécanisme compliqué d'une action physiologique.

ONZIÈME LEÇON

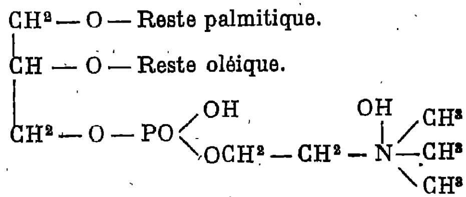
LES PHOSPHATIDES

On donne le nom de phosphatides à des substances phosphorées et azotées, dérivées des éthers que certains alcools polyvalents forment avec les acides gras supérieurs.

Le type des phosphatides est la *lécithine*.

La lécithine est essentiellement constituée par un éther glycérophosphorique de la choline ; les deux fonctions alcooliques de la glycérine non combinées avec l'acide phosphorique étant elles-mêmes éthérifiées par des acides gras, d'un poids moléculaire élevé (dont l'un est toujours non saturé) parmi lesquels dominent l'acide palmitique et l'acide oléique. On voit, en somme, que la lécithine n'est pas autre chose qu'une graisse dans laquelle une molécule d'acide gras est remplacée par l'éther phosphorique de la choline.

La lécithine type aura donc pour formule ;



Quoique imparfaitement connue, la lécithine est le mieux étudié des phosphatides et nous en parlerons longuement tout à l'heure.

Mais en dehors de la lécithine, on a signalé, dans le jaune

d'œuf, dans les organes, dans les plantes, plusieurs complexes lipophosphorés. Quelques-uns ne semblent pas répondre d'une manière satisfaisante à l'idée que nous nous faisons d'une substance chimique définie et leur existence en tant que principes immédiats des cellules ne saurait être admise sans réserves.

D'autres, au contraire (céphaline, sphyngomyéline), paraissent être des substances bien définies.

Enfin, nous devons faire une place à part à la désoléolécithine ou *lysocithine* (cobralécithide de Preston Kyes), produit cristallisé résultant de l'hydrolyse partielle de la lécithine par le venin de cobra (Delezenne et Ledebt; Delezenne et Fourneau). La lysocithine n'a pas été, il est vrai, trouvée jusqu'ici dans les liquides et tissus normaux de l'organisme, mais c'est le mieux défini des phosphatides et, à cause de cela, son étude a permis de fixer certains points restés indécis dans la constitution de la lécithine. D'autre part, ses propriétés physiologiques si accentuées, et en particulier sa grande nocivité pour les éléments cellulaires (action hémolytique), le rôle qu'on est en droit de lui attribuer dans quelques-uns des processus d'intoxication par les venins de serpents en font une substance des plus intéressantes; toutes ces raisons nous autorisent à en parler avec quelques détails.

Passons d'abord rapidement en revue les phosphatides de la première catégorie.

Cuorine. — En 1907, Erlandsen, étudiant les phosphatides du muscle cardiaque, a pu séparer l'extrait éthéré en deux fractions dont l'une est la lécithine, dans laquelle, par conséquent, le rapport de l'azote au phosphore est $\frac{1}{1}$; l'autre est la *cuorine* (*cuore* : cœur) dans laquelle $\frac{N}{P} = \frac{1}{2}$; c'est donc un *aminodiphosphatide.*

L'hydrolyse de la cuorine fournit trois molécules d'acide gras au lieu de deux comme la lécithine, de l'acide glycérophosphorique et une base qui serait différente de la choline.

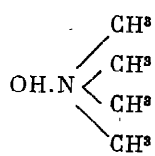
La cuorine est peut-être une substance définie, peut-être un mélange, mais il est assez intéressant de constater que plusieurs expérimentateurs habiles ont rencontré soit dans l'œuf (Mac Lean), soit dans le foie (Baskoff), soit dans les reins, un phosphatide con-

tenant 2 P pour 1 N. Toutefois Mac Lean n'est pas convaincu qu'il s'agit de produits purs et, d'autre part, le phosphatide isolé du cœur est différent de celui des reins.

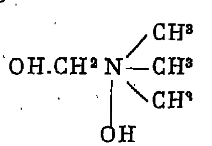
D'après Levene, *la cuorine serait surtout de la céphaline* souillée d'acide stéaroglycérophosphorique et d'éther stéaroglycérophosphorique de l'aminoéthanol, cet éther étant le premier terme de dédoublement de la céphaline, correspondant par conséquent à la lysocithine (1). En purifiant la cuorine par la méthyléthylcétone, puis en précipitant son émulsion aqueuse par HCl, il obtient une substance qui a toutes les propriétés de la céphaline.

NÉOTTINE. — Quand on a extrait les œufs par l'alcool froid pour en retirer la lécithine, et qu'on reprend la poudre par l'alcool bouillant, ce dernier se trouble par refroidissement et une substance blanche se précipite, que Frænkel désigne sous le nom de *néottine*. Plusieurs chimistes ont retrouvé cette substance. Elle paraît identique au *carnaubon* isolé par Dunham du rein de bœuf et ne serait autre chose, d'après Mac Lean qui l'a bien étudiée, que de la sphyngomyéline mélangée à des cérébrosides.

La VÉSALTHINE, qui est un monoamino-monophosphatide, a été isolée par Frænkel du pancréas de bœuf en traitant cet organe par l'acétone chaude. La vésalthine contiendrait de l'acide myristicique et une base particulière possédant 4 méthyl à l'azote, ce qui paraît assez surprenant, car la vésalthine ne pourrait être alors qu'un sel de tétraméthylammonium



ou un dérivé de l'homologue inférieur de la choline



(1) D'après ce que nous savons de la lysocithine, l'éther stéaroglycérophosphorique de l'aminoéthanol doit vraisemblablement communiquer à la cuorine des propriétés hémolytiques intenses.

qui devrait se décomposer immédiatement en aldéhyde formique et en triméthylamine.

La vésalthine paraît appartenir à cette série de phosphatides dont la composition dépend exclusivement des conditions de préparation et dont le type est fourni par la *jécorine* retirée du foie de cheval par Drechsel. La jécorine est un mélange de lécithine, de céphaline, de glucose, et contient une assez forte proportion de sodium. La composition varie suivant les savants qui s'en sont occupés et avec le nombre de reprises par l'alcool-éther. La teneur en sucre, par exemple, passe de 14 à 18 p. 100; celle de phosphore de 1,40 à 3,50 ; celle de Na de 2,8 à 6; celle de N de 2,6 à 6,2. S'il y a tout lieu de penser que la lécithine jécorine est un mélange, il faut toutefois signaler que dans les plantes (riz, soja, avoine, etc.), le phosphatide (lécithine végétale) contient de fortes proportions de sucre (jusqu'à 18 p. 100).

La propriété la plus caractéristique de la jécorine est sa solubilité dans l'eau. On a reproduit artificiellement (Mayer) une combinaison très semblable à la jécorine, soluble dans l'eau, permettant, par conséquent, l'emploi de la lécithine en injections sous-cutanées.

En somme, les phosphatides dont nous venons de donner un aperçu succinct sont mal définis, et les chimistes en admettent difficilement la réalité (1). Il en est de même de la plupart de ceux qui ont été isolés de la substance cérébrale.

Il y a plus de cinquante ans, un médecin anglais, Tudichum, a fait un travail considérable sur la chimie du cerveau. Il a décrit en particulier un grand nombre de phosphatides se distinguant les uns des autres par des caractères très subtils à saisir. S'il n'est pas douteux que, dans l'ensemble, il a plutôt compliqué la question, on ne peut cependant oublier que c'est à lui que l'on doit la découverte et l'étude de la céphaline et de la sphyngomyéline.

Parmi les composants des tissus nerveux, il en est un qui a donné lieu à un grand nombre de travaux et de discussions. C'est le *protagon*.

Le protagon est cristallisé. — Il possède donc ce caractère appa-

(1) Dans le sang existent des phosphatides dont la nature est inconnue.

rent de pureté qui fait défaut à la plupart des phosphatides. Et, cependant, l'opinion généralement admise aujourd'hui est en faveur d'un mélange de cérébrosides et de sphyngomyéline. Sa structure cristalline viendrait de ce qu'il entre dans sa composition deux substances cristallisables. Déjà Tudichum proclamait (sans aucun succès) que le protagon est un mélange, mais c'est surtout Thierfelder, Rosenheim et Tebb qui, à l'aide de simples recristallisations dans l'alcool-benzine ou la pyridine, séparaient du protagon un mélange de substances non phosphorées correspondant aux cérébrosides de TUDICHUM (cérébron de THIERFELDER ; phrénosine et cérasine de Tudichum, Rosenhein et Tedd).

Le protagon présente un phénomène très curieux qui s'accorde mal avec l'hypothèse d'une substance homogène.

En solution dans la pyridine à 3 p. 100 et à 30°, le protagon dévie à droite (α) (D = + 6,8) le plan de polarisation de la lumière. Si on élève la température à 50°, le pouvoir rotatoire disparaît. Si on laisse refroidir, un dépôt apparaît (sphyngomyéline) et la solution dévie fortement à gauche (— 116°).

A partir d'un certain moment, le trouble est trop grand pour qu'il soit possible de faire des observations, mais si on laisse tout à fait reposer le dépôt, le pouvoir rotatoire de la solution diminue jusqu'à — 13°3. En chauffant le tube pour amener le dépôt en solution, le pouvoir rotatoire dextrogyre primitif reparaît.

Signalons encore la *leucopoliine*, pentaamino-phosphatide découvert par Frænkel, et qui serait, d'après Mac Lean, de la *carnithine* impure (1), la *sahidine*, etc.

La littérature concernant les phosphatides a été, on le voit, notablement enrichie par Frænkel, mais sans qu'on puisse rien en retenir de définitif.

CLASSIFICATION DES PHOSPHATIDES

Plusieurs classifications ont été proposées. Une seule répond à nos connaissances actuelles.

On peut classer les phosphatides en deux groupes :

(1) Il ne faut pas confondre la carnithine qui accompagne souvent les phosphatides, qui contient 28 à 29 p. 100 d'azote et dont la nature est inconnue, avec la *carnitine* qui est une bétaïne de l'acide oxybutyrique.

1º Ceux qui contiennent de la glycérine :

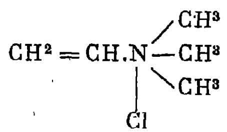
I. Céphaline : presque insoluble dans l'alcool.

II. Lécithine; III. Cuorine : très solubles dans l'alcool;

2º Ceux qui ne contiennent pas de la glycérine, mais un autre alcool :

Sphingomyéline : insoluble dans l'alcool.

Lécithine. — La lécithine a été découverte dans le jaune d'œuf, en 1846, par le chimiste-pharmacien Gobley qui, non seulement la caractérisa, mais encore en fit une étude fort remarquable pour l'époque, démontrant qu'elle renferme de l'acide glycérophosphorique et des acides gras. Il reconnut la présence de l'azote, mais il crut qu'il était sous forme d'ammoniaque. Liebreich, en 1865, crut identifier le produit azoté de la lécithine avec la *neurine*



mais c'est Diakonow et Streker qui identifièrent définitivement la base de la lécithine avec la choline (1867-1868).

Quand il s'agit d'une substance aussi difficile à obtenir pure que la lécithine, il faut distinguer entre ce qu'est réellement la substance et ce qu'elle pourrait être. Si nous étudions toutes les possibilités qui se présentent dans sa constitution, nous ne prétendons pas que toutes les formes que peut posséder la lécithine existent réellement; mais si, par des méthodes plus subtiles, nous parvenons à isoler des substances très voisines de la lécithine, de même formule brute, il est préférable que nous ayons fait auparavant toutes les hypothèses à leur sujet. Voyons donc, comme nous l'avons dit plus haut, non ce qu'est la lécithine naturelle que nous connaissons encore imparfaitement, mais les formes sous lesquelles elle pourrait se présenter.

Le noyau de la lécithine est donc l'acide glycérophosphorique qui, au moment où Gobley découvrait la lécithine, venait d'être obtenu synthétiquement par Pelouze. Mais, déjà, commence l'incertitude sur la constitution de la lécithine.

L'acide glycérophosphorique peut avoir l'une des deux formules :

acide β	acide α
CH^2OH	CH^2OH
|	|
$CHOH$	$CHOPO(OH)^2$
|	|
$CH^2 — OPO(OH)^2$	CH^2OH

la première possède un carbone asymétrique et peut donc exister sous deux modifications optiques.

Voilà donc quatre acides glycérophosphoriques possibles : deux inactifs ; deux optiquement actifs, auxquels correspondent quatre lécithines, en supposant encore que dans ces lécithines. on ne rencontre qu'une seule sorte d'acide : oléique ou palmitique par exemple. Mais s'il y a deux acides différents participant à la constitution de la lécithine, comme c'est sûrement le cas, le nombre d'isomères peut atteindre neuf, soit six dérivés de l'acide β et trois de l'acide α.

CH^2—O. └──┘ (oléique)	CH^2O. (oléique)	CH^2 — O (palmitique)
|	|	|
CH — O.P.	CH — O (palmitique)	CH — (oléique)
|	|	|
CH^2 — O. └──┘ (palmitique)	CH^2 — O.P.	CH^2— O.P.
1 racémique	1 racémique	1 racémique
2 actifs	2 actifs	2 actifs

Si, enfin, on s'appuie sur ce fait que beaucoup d'autres acides que les acides oléique et palmitique ont été rencontrés dans les mélanges de lécithines, le nombre des lécithines possibles devient énorme.

A quelle catégorie de ces dérivés appartient la lécithine la mieux connue, celle du jaune d'œuf?

Les travaux effectués dans ces derniers temps vont nous donner une réponse plus ou moins précise à cette question.

Willstætter et Ludecke, puis plus tard Levene, en hydrolysant la lécithine à froid par l'eau de baryte, ont pu isoler un acide glycérophosphorique actif, lévogyre. Donc, dans le mélange appelé lécithine, il y a au moins un dérivé de l'acide glycérophosphorique α. De toute façon, si la présence d'acide glycérophosphorique actif (c'est-à-dire α) est démontrée, la

question de savoir si, dans la lécithine, il n'y a pas en outre de l'acide β glycérophosphorique n'était pas résolue. Or, la plupart des chimistes qui ont travaillé sur la lécithine et étudié les sels de l'acide glycérophosphorique qui en dérivent ont été frappés par ce fait que le sel de chaux que l'on obtient peut être séparé en deux fractions au moins, dont l'une est cristallisée, anhydre et peu soluble dans l'eau froide (Cousin et Fourneau), tandis que l'autre est amorphe, hydratée, et très soluble dans l'eau.

MM. Piettre et Fourneau, dans un travail sur l'alcoolyse de la lécithine, ont attiré l'attention sur la présence de deux sels de chaux correspondant à deux acides différents, et ont fait remarquer que cela tendrait à prouver qu'il y a deux lécithines : l'une provenant de l'acide α, et l'autre provenant de l'acide β. Mais ne connaissant pas les propriétés des deux acides glycérophosphoriques (qui n'avaient pas été isolés encore), ils n'ont pas pu faire la preuve de ce qu'ils avançaient. Or, tout récemment, M. Bailly, dans un travail très soigné sur les glycérophosphates, a non seulement réussi à préparer les deux acides glycérophosphoriques α et β, mais il a pu, à l'aide d'une méthode qui sera décrite plus loin, démontrer que, dans les produits de dédoublement de la lécithine, les deux acides glycérophosphoriques isomères existaient côte à côte.

Cette constatation est intéressante pour les pharmaciens. La maison Poulenc a, en effet, il y a quelques années, mis dans le commerce des glycérophosphates très bien cristallisés qui ont attiré l'attention et suscité déjà plusieurs travaux. La tendance s'affirmait d'employer de préférence des glycérophosphates cristallisés à cause de leur pureté absolue et il est question en France de les rendre seuls officiels. Comme la présence des deux isomères α et β est démontrée dans la lécithine de l'œuf, il semblerait donc logique de continuer à employer le produit commercial habituel où les deux acides se trouvent dans la proportion, à peu de chose près, où ils existent dans le jaune d'œuf.

Revenons maintenant au procédé imaginé par M. Bailly pour caractériser les deux isomères. Ce procédé est basé sur une réaction colorée due à M. Denigès, le savant analyste de Bordeaux.

M. Denigès a montré que les polyalcools possédant une fonction α cétonique, et, en particulier, la dioxyacétone, fournissaient, avec certains phénols, en présence d'acide sulfurique et de brome, des colorations très intenses : avec le gayacol, par exemple, une coloration bleue; avec l'acide salicylique, une coloration rouge; avec la résorcine, une coloration rouge-sang.

L'acide glycérophosphorique α est susceptible de donner par oxydation un dérivé de la dioxyacétone

$$CH^2OH - CO\,CH^2\,O.PO\langle^{OH}_{OH}$$

et se trouve par conséquent dans les conditions requises pour fournir la coloration avec les phénols. L'acide β, au contraire, ne peut donner de cétone par oxydation et ne se colore pas en présence de phénols et d'oxydants.

Pour réaliser pratiquement la réaction de Bailly, voici comment on opère :

On prend $0^{cc},25$ d'eau bromée à 2,5 p. 100.

Et 10 centimètres cubes de glycérophosphate de calcium.

On abandonne douze heures, puis on répartit la solution dans des tubes à essais par fractions de $0^{cc},5$.

Au contenu des tubes, on ajoute :

1° Soit $0^{cc},10$ d'une solution de résorcine à 5 p. 100 et 2 centimètres cubes d'acide sulfurique concentré.

On observe au bout de quelque temps, surtout si l'on chauffe, une belle coloration rouge-groseille;

2° Soit $0^{cc},10$ d'une solution de KBr à 4 p. 100 et $0^{cc},10$ d'une solution alcoolique d'acide salicylique à 5 p. 100, puis 2 centimètres cubes de SO^4H^2; on porte au bain-marie. On observe une belle coloration rouge violacé extrêmement intense;

3° Avec le gayacol, dans les mêmes conditions, la coloration est bleue, très intense.

Pouvons-nous dire que nous sommes à peu près fixés sur la question des acides glycérophosphoriques de la lécithine? Non, parce que l'étude de l'acide glycérophosphorique de la lécithine n'a porté jusqu'ici que sur le mélange céphaline-lécitine qui constitue la lécithine du jaune d'œuf.

Abordons maintenant la question de la partie basique de la lécithine.

La choline est une base quaternaire à fonction alcoolique. C'est l'hydrate de *triméthylammonium éthanol* :

$$CH^2OH.CH^2N\begin{array}{l} \diagup CH^3 \\ - CH^3 \\ \diagdown CH^3 \end{array} \quad \text{avec } N - OH$$

On admet aujourd'hui que dans la lécithine la fonction alcoolique de la choline est éthérifiée par l'acide glycérophosphorique ; mais cependant il existe encore des partisans de la simple salification. Deux ou trois faits tendent à prouver en faveur de l'éthérification.

En premier lieu les sels alcalino-terreux, en particulier ceux de Ca, donnent avec la lécithine des précipités dans lesquels se trouve toute la lécithine avec la choline (1) qui y était primitivement contenue ; Or, dans l'hypothèse d'un sel, la chaux devrait faire (à l'état de sel) la double décomposition en précipitant l'oléostéaroglycérophosphate de chaux certainement insoluble, tandis que la choline resterait dans la liqueur.

En second lieu, le chlorure ferrique, le chlorure ferreux, le chlorure de platine, le chlorure de cadmium (2) donnent des sels doubles avec la lécithine.

Enfin, dans les expériences sur le venin de serpent dont il sera question plus loin, la lécithine est transformée en une substance blanche, soluble dans l'eau tiède : la *lysocithine* qui contient toute la choline de la lécithine et un seul acide gras, l'acide oléique étant libéré par la diastase contenue dans le venin ; or, en présence d'acide oléique libre, la choline, si elle était à l'état de

(1) Il semble démontré aujourd'hui que la lécithine est un dérivé de la choline. On trouve bien à côté de la lécithine des phosphatides qui n'en diffèrent que par la présence d'aminoalcool et peut-être de méthyl et diméthyl-aminoalcool, mais on ne peut pas dire que ces dérivés sont des lécithines. Il vaut mieux réserver le nom de lécithine aux éthers de la choline.

(2) Levene a montré que, contrairement à ce qui était admis, le chlorure de cadmium n'altère pas la lécithine, qu'il précipite la lécithine et que le précipité renferme la plus grande partie de la choline. Il est peu vraisemblable que cela se produirait si la choline était à l'état de sel.

sel, se partagerait certainement entre cet acide et l'acide glycérophosphorique.

L'étude de la réaction de la lécithine en présence de colorants donnerait sûrement des indications précieuses sur la question de l'éthérification de la choline. Malheureusement, c'est une étude bien difficile à faire et qui ne pourra sans doute être entreprise qu'avec les dérivés hydrogénés de la lécithine qu'il est facile d'obtenir cristallisés et incolores. Toutefois, il faut toujours tenir compte de la rapidité extrême avec laquelle la lécithine est saponifiée.

Reste maintenant la question des acides gras de la lécithine, question double, car il s'agit de connaître la nature de ces acides et leur position dans la molécule.

On a isolé de la lécithine : de l'acide palmitique, de l'acide stéarique, de l'acide oléique (une double liaison), de l'acide linoléique (deux doubles liaisons), de l'acide linolénique (trois doubles liaisons). Envisageons donc une lécithine dans la composition de laquelle entrent seulement l'acide palmitique et l'acide oléique ; car il y a certainement des lécithines qui ne contiennent que ces acides. Peut-on affirmer, si à l'analyse on ne trouve que ces deux acides, qu'ils proviennent d'une seule lécithine ; la lécithine est-elle, en un mot, toujours mixte? C'est-à-dire contient-elle toujours d'eux acides différents ? Si ces acides sont différents, l'un deux est-il toujours non saturé, comme l'affirment Mac Lean, Rollet, etc., etc. ? Ou bien, le mélange que nous isolons comme lécithine est-il composé de lécithine dipalmitique et de lécithine dioléique, c'est-à-dire de deux lécithines homogènes s'entraînant dans les solvants ?

C'est là une question très importante au point de vue de l'origine des lécithines et nous croyons qu'on peut y répondre d'une manière décisive en soumettant la lécithine à l'action du venin (Delezenne et Ledebt). Dans le milieu jaune d'œuf, on obtient une substance cristallisée que MM. Delezenne et Fourneau ont nommée *lysocithine*, qui est de la lécithine privée d'une de ses molécules d'acide gras et qui n'en contient par conséquent qu'une seule. Or, cette molécule d'acide gras que renferme la *lysocithine est toujours saturée*. C'est de l'acide palmitique en majeure partie ; ce n'est

jamais de l'acide oléique. Par contre, après que le venin a agi, on retrouve dans les eaux mères, une fois la *lysocithine isolée*, tout l'acide oléique ou plutôt le mélange d'acides non saturés qui étaient fixés sur la lécithine.

S'il y avait, côte à côte dans l'œuf, des lécithines à acides gras saturés (dipalmitique-stéaropalmitique) et à acides non saturés (dioléiques), on retrouverait, quand le venin a terminé son action, de la lysocithine dioléique ou de la lécithine dipalmitique non attaquée. Or, on ne retrouve pas trace d'une lécithine quelconque, et la lysocithine est toujours un éther d'acide gras saturé (du moins s'il y a une lysocithine oléique, ce n'est qu'en très faible quantité). C'est ainsi dans tous les cas dans l'œuf, car on ne saurait rien dire de précis pour les lécithines appartenant aux autres organes. On peut donner encore d'autres arguments. On connaît maintenant les propriétés des lécithines à acides gras saturés (palmitostéariques) qu'on obtient en réduisant la lécithine; or, la lécithine saturée (hydrolécithine) est peu soluble dans l'alcool, cristallise très bien, n'est pas hygroscopique, est blanche, non altérable et, s'il y en avait dans l'œuf, on pourrait facilement l'isoler.

Par conséquent, *la lécithine de l'œuf est bien un éther mixte contenant à la fois un acide gras non saturé (surtout oléique) et un acide saturé* (peut-être exclusivement l'acide palmitique). Comme il semble que les graisses neutres sont généralement homogènes (1), c'est-à-dire constituées par des mélanges de glycérides à acide saturé et de glycérides à acides non saturés (oléines), la lécithine ne pourrait tenir son origine de ces graisses neutres (2) sans qu'elles soient profondément modifiées.

Reste tout à fait indécise la position respective des acides gras dans les lécithines. Dans celles qui ont pour support l'acide α-glycérophosphorique, la position des acides est indifférente, puisqu'il n'y a de disponible que les fonctions alcooliques primaires. Pour les lécithines provenant de l'acide β-glycérophosphorique, il est, pour le moment, impossible de connaître la

(1) Toutefois on a trouvé dans le beurre une graisse mixte.

(2) Il n'a pas été fait de recherches sérieuses pour voir si la lécithine d'un organe a un rapport quelconque avec les graisses de cet organe.

position respective des acides et de savoir si cette position est fixe.

De ce qui vient d'être dit, il reste cette constatation extrêmement importante que, dans certaines conditions sur lesquelles nous reviendrons à propos de la lysocithine, un agent d'hydrolyse contenu dans le venin de serpent, une *lécithinase* possède cette propriété singulière d'enlever à la lécithine exclusivement une seule molécule d'acide et que cet acide est toujours l'acide non saturé. Nous ne possédons jusqu'ici aucun moyen chimique de réaliser une hydrolyse aussi fine, aussi intégrale, aussi spécifique, même quand il s'agit de graisses non phosphorées (1), et les essais entrepris dans ce sens n'ont pas encore donné de résultats probants. Nous pensons qu'il sera surtout très difficile d'éviter que le premier stade de l'alcoolyse ou de l'hydrolyse ne se traduise par l'enlèvement de la choline.

Les propriétés de la lécithine sont bien connues, ce corps étant entré dans la thérapeutique il y a déjà une vingtaine d'années à la suite des travaux de Billon, Desgrez, etc.

La lécithine est une substance blanche, quand elle est pure et très fraîche. Elle peut être obtenue sèche et friable, mais elle est extrêmement hygroscopique et altérable. La lécithine est soluble dans tous les solvants, sauf dans l'acétone. Dans l'eau, elle donne un mélange opalescent, très stable, qui a la propriété d'émulsionner fortement les graisses.

Elle est autooxydable et son indice d'iode diminue rapidement quand on la laisse au contact de l'air, par suite de la fixation de l'oxygène sur les acides non saturés. Cette autooxydabilité, due peut-être à une trace de ferments métalliques (fer), est une des particularités les plus curieuses de la lécithine. Il est vraisemblable qu'avant de faire partie intégrante de la molécule de lécithine, l'oxygène s'y trouve dans un état de combinaison instable très active, et participe pour une part plus ou moins grande au transport de l'oxygène dans l'organisme. Les expériences de Willstætter sur la fixation de l'oxygène par l'huile phosphorée rendent cette hypothèse encore plus plausible. Il faut noter, en

(1) Tout récemment, par une alcoolyse ménagée, on est parvenu à enlever aux graisses successivement les trois molécules d'acides qui entrent dans leur composition.

outre, que cette oxydabilité de la lécithine peut en faire un agent puissant de réduction.

En solution alcoolique, la lécithine est rapidement alcoolysée par l'acide chlorhydrique, même par de faibles doses, et on peut mettre cette propriété en usage pour une analyse quantitative des constituants de la lécithine.

Si nous nous arrêtons maintenant aux multiples produits d'addition de la lécithine, nous faisons des constatations intéressantes. On voit que dans le jaune d'œuf, par exemple, les extractions à l'éther n'enlèvent qu'une partie de la lécithine, l'autre partie étant énergiquement retenue par l'albumine. Il est vrai qu'Erlandsen croit pouvoir affirmer qu'il ne s'agit pas d'un produit d'addition de phosphatides avec l'albumine, mais d'une lécithine de composition différente de celle qui est soluble dans l'éther; mais on sait qu'un traitement préalable à l'alcool libère la lécithine tout entière et la rend soluble dans l'éther, ce qui paraît en contradiction avec l'hypothèse d'Erlandsen. Il faut donc admettre une combinaison plus ou moins stable, une affinité, pour le moins, entre la lécithine et l'albumine, et il est très probable que ces produits d'addition contribuent pour une large part à rendre homogène le mélange des graisses neutres, des albumines, de sels et de lécithine tel qu'il se rencontre dans le sérum. Des combinaisons synthétiques de cet ordre ont été réalisées par Mayer.

Ce n'est pas seulement avec l'albumine que la lécithine forme des complexes, elle en donne aussi avec des sels (1), avec le glucose, et sans doute avec la cholestérine. Si ce ne sont pas de véritables combinaisons, ce sont, tout au moins, des produits d'adsorption qui peuvent posséder un assez haut degré de stabilité.

La lécithine joue un rôle encore obscur, mais certain, dans la répartition et l'action de certains médicaments, en particulier des hypnotiques ; c'est ce que les beaux travaux de Meyer et d'Overton tendent à démontrer.

(1) Gobley note déjà en 1846 que la lécithine retient énergiquement du phosphate de chaux et il pensait qu'elle concourt à introduire et à charrier les phosphates terreux dans le corps de l'animal.

Ces savants admettent que l'une des principales fonctions des lipoïdes et surtout des phosphatides est de régulariser les propriétés osmotiques des membranes et des cellules végétales et animales. Voici du reste comment s'exprime Overton lui-même : « Les lipoïdes du cerveau qui sont presque exclusivement formées de phosphatides, constituent une partie intégrante du protoplasma de toutes les cellules végétales et animales, et, au point de vue de la vie cellulaire, ne doivent le céder en importance qu'aux protéines. Il est même vraisemblable qu'en ce qui concerne l'état physique du protoplasma, leur rôle est encore plus net que celui des protéines. Les modifications d'ordre physique qu'éprouvent les lipoïdes par l'absorption des substances étrangères (quelle que soit la manière dont ces modifications agissent sur les phénomènes vitaux) sont le point de départ commun pour l'action principale de plus de la moitié des combinaisons organiques. »

Enfin, il est un point sur lequel nous devons particulièrement insister, c'est celui de la grande multiplicité possible des phosphatides. Nous avons vu que la lécithine elle-même pouvait se présenter sous des formes isomériques très nombreuses, même si dans sa constitution n'entrent que deux sortes d'acides gras. Quand on connaît la spécificité extraordinaire des actions fermentaires et, en général, de tous les phénomènes biologiques, il paraît évident qu'à chacune de ces formes isomériques ou homologues (si toutefois elles existent) peuvent correspondre des affinités particulières pour tous les éléments qui entrent en combinaison avec les phosphatides et, aussi, pour tous les agents susceptibles de modifier leur structure. Nous avons déjà vu comment agit le venin de serpent, mais il est possible que d'autres diastases, issues des microbes ou même élaborées normalement par les cellules, modifient les phosphatides et provoquent ainsi des troubles profonds de l'organisme (1).

On peut considérer la lécithine comme un savon, pouvant former des combinaisons avec des sels, de la forme :

(1) Notons que la lysocithine est un poison et qu'un autre éther de la choline, l'acétylcholine, découvert récemment dans l'ergot de seigle, est beaucoup plus toxique que la choline elle-même.

$$R-O-PO\left\langle\begin{array}{l}OMe\\ OCH^2-CH^2-\overset{Cl}{\underset{}{N}}\left\langle\begin{array}{l}CH^3\\ CH^3\\ CH^3\end{array}\right.\end{array}\right.$$

On y trouve presque toujours des traces de chaux et d'alcali.

Dans la céphaline même il semble que ces éléments se rencontrent d'une manière constante. Il ne faut pas perdre de vue qu'étant donné le poids moléculaire élevé de la lécithine, on risque de considérer comme impureté un métal qui en ferait partie intégrante : 24 grammes de magnésium, par exemple, saturent théoriquement près de 1 600 grammes de lécithine ; c'est-à-dire que dans l'œuf, qui contient à peu près 0^{gr},80 à 1 gramme de lécithine, il suffirait de 0^{gr},01 à 0^{gr},015 de magnésium pour former le sel. Pour la chaux il faudrait 0^{gr},02 à 0^{gr},03, quantité qui est justement celle que l'on trouve dans le jaune d'œuf. Il n'est donc pas interdit de penser que les phosphatides peuvent jouer un rôle dans le transport des métaux, en particulier des plus importants d'entre eux : du calcium, du fer, etc., etc. Il faut noter enfin que de petites traces de métaux modifient profondément les propriétés physiques des phosphatides ; c'est ainsi que la combinaison de la lécithine avec un sel de fer est tout à fait insoluble dans l'alcool.

Les phosphatides paraissent avoir une grande influence sur la solubilité de certains corps dans les liquides de l'organisme. Parker a étudié principalement cette influence sur la solubilité des acides gras dans la bile. Une solution de sels biliaires à 5 p. 100 contenant 7 p. 100 de lécithine en plus de celle qui y est normalement contenue, absorbe 4 p. 100 de son poids d'acide oléique, tandis que l'eau pure n'en dissout que 0,01 p. 100, et la solution des sels biliaires eux-mêmes (sans lécithine ajoutée) 0,50 p. 100. Pour l'oléate de soude, la solubilité est de 5 p. 100 dans l'eau pure, 11,50 p. 100 en présence de lécithine (pour les sels biliaires), 7,60 p. 100 sans lécithine.

Préparation de la lécithine. — On a préconisé plusieurs procédés pour la préparation de la lécithine (nous donnons le plus simple en annexe, ainsi que la méthode d'alcoolyse), mais ces procédés donnent tous un mélange contenant la céphaline. Pour avoir un produit sensiblement pur, Levene traite l'huile d'œuf qui a servi à précipiter la lécithine.

Voici comment on opère :

Les œufs sont épuisés à l'alcool, l'alcool est évaporé, le résidu est traité à l'acétone, on obtient ainsi un premier précipité de lécithine contenant une notable proportion de céphaline. Par contre, la solution acétonique contient surtout de la lécithine, qu'on précipite à l'état de sel chlorocadmique; ce dernier, purifié par recristallisation dans un mélange d'alcool et d'éther acétique, fournit, après décomposition par le carbonate d'ammoniaque, la lécithine pure. Levene emploie de plus en plus pour l'identification des phosphatides la réduction par l'hydrogène en présence de palladium. Les hydrophosphatides se caractérisent par une grande stabilité à l'air, leur nature cristalline, leur peu de solubilité dans les solvants froids. Il semble qu'on peut les obtenir à l'état de pureté presque absolue, ce qui facilite considérablement l'étude de ces substances.

Mac Lean arrive à un résultat satisfaisant en précipitant plusieurs fois par l'acétone une émulsion aqueuse de lécithine brute et en pratiquant de nombreuses reprises par l'éther absolu.

Céphaline. — La céphaline accompagne partout la lécithine et, parfois, comme c'est le cas du cerveau, constitue le phosphatide dominant. Quand on s'adresse à l'œuf, qui ne renferme que peu de céphaline, on sépare cette dernière substance de la lécithine par le chlorure de cadmium ; le précipité chlorocadmique (obtenu en solution alcoolique) est recristallisé dans un mélange d'alcool à 80 p. 100 et d'éther acétique (Levene). Dans ces conditions, la céphaline reste dissoute.

Mais la meilleure source de céphaline est le cerveau. Le cerveau (desséché de préférence) est traité par l'acétone, puis repris par de l'éther de pétrole. La solution est évaporée à basse température jusqu'à petit volume et fortement refroidie à — 20° pour séparer la plus grande partie des cérébrosides. On décante et on précipite la céphaline par l'alcool. La céphaline brute est reprise par de l'éther ; la solution éthérée est précipitée par l'acétone ; ce dernier traitement est répété deux ou trois fois ; on termine par la précipitation d'une solution éthérée à l'aide d'alcool absolu. Ainsi préparée, la céphaline contient des sels (potassium, calcium) dont

on la débarrasse par des lavages à l'acide chlorhydrique dilué ; pour l'avoir tout à fait pure, il est nécessaire de passer par son sel de plomb qu'on obtient quand on précipite sa solution dans l'alcool amylique par l'acétate de plomb.

La céphaline se rapproche beaucoup de la lécithine par ses propriétés ; toutefois, quand elle est à peu près pure et très sèche, elle est presque insoluble dans l'éther et dans l'alcool.

On pensait que la céphaline ne se distinguait de la lécithine que par la présence d'aminoéthanol au lieu de la choline, mais, d'après Levene, les chiffres trouvés à l'analyse semblent correspondre à une différence d'un autre ordre et qui tient probablement à ce que les acides éthérifiants ne sont pas les mêmes dans les deux cas, car la teneur en oxygène est plus grande qu'il ne le faut. D'autre part, si la présence de l'aminoéthanol est infiniment probable, il est certain que l'isolement de la base en nature, l'obtention de l'une de ses combinaisons : uréthane, amide, etc., etc. forcerait davantage la conviction. Enfin, on doit faire remarquer que les propriétés chimiques de la céphaline, du moins l'une d'elles, devraient la différencier de la lécithine. L'aminoéthanol, en effet, est une base beaucoup plus faible que la choline et, selon tous les exemples que nous connaissons de sels des dérivés acidylés d'aminoalcools, la céphaline devrait être acide au tournesol.

Sphingomyéline. — La sphingomyéline se rencontre dans tous les organes où on trouve la lécithine et la céphaline. Comme celle-ci, elle est particulièrement abondante dans les tissus nerveux, mais elle existe aussi en petite quantité dans l'œuf. Comme elle est très peu soluble dans la plupart des solvants, elle est facile à préparer à l'état de pureté en partant des organes déjà traités par l'alcool et l'éther en vue d'en retirer les autres phosphatides. Ce qui a surtout permis de l'isoler, c'est sa propriété de se dissoudre dans la pyridine chaude (Rosenheim et Tebb).

Les organes, préalablement traités par l'acétone, l'alcool, l'éther, sont donc chauffés avec de la pyridine. La solution donne, par refroidissement à la température ordinaire, un précipité de sphingomyéline qu'on purifie : 1° en la dissolvant dans l'acide acétique glacial qui abandonne une impureté par refroidissement ; 2° en la

précipitant de sa solution acétique filtrée par l'acétone ; 3° en la redissolvant dans un mélange d'éther de pétrole et d'alcool, puis en ajoutant un excès d'alcool à la solution filtrée.

La sphingomyéline est blanche, non hygroscopique, ne se colore pas à la lumière ; elle est presque insoluble dans l'alcool et forme avec l'eau une espèce d'empois. Elle est lévogyre.

Par hydrolyse, la sphingomyéline fournit de l'acide phosphorique, un acide gras saturé en C^{24} : l'acide lignocérique et deux bases : la *choline* et la *sphingosine.* Cette dernière possède deux fonctions alcooliques et une double liaison ; elle aurait pour formule :

$$CH^3(CH^2)^{11}CH = CH.CHOH.CHOH.CH^2NH^2$$

et elle serait lié à l'acide phosphorique par un des oxhydriles, l'autre restant libre, tandis que de son côté, par un de ses oxhydriles, l'acide phosphorique éthérifierait la choline. Quant à l'acide lignocérique ($C^{24}H^{48}O^2$), il formerait une *amide* avec la fonction basique de la sphingosine. L'ensemble de la formule pourrait être représentée ainsi (Levene) :

$$PO \begin{cases} OC^{17}H^{32}OHNH\ COC^{38}H^{47} \\ -O- \\ OC^3H^{13}N \end{cases}$$

On croyait autrefois que la sphingomyéline contenait un alcool (1), le *sphingol*, jouant le même rôle d'intermédiaire entre la choline et les acides gras que la glycérine dans la lécithine, mais on voit que dans la formule de Levene il n'y a pas place pour le sphingol.

On doit faire remarquer toutefois que la formule de Levene s'accorde mal avec le fait que la sphingomyéline s'hydrolyse facilement par les acides aussi bien que par les bases, les amides étant généralement assez résistants aux acides.

Lysocithine. — On a donné le nom de lysocithine (Delezenne et Fourneau) à un phosphatide dérivé de la lécithine dont il se

(1) Comme on le voit, la sphingomyéline possède une chaîne à 17 atomes de carbone. Si telle est bien sa formule brute, elle dériverait d'un acide C^{18} aminé (dioxyoléique ?) par perte de CO^2. Il n'est pas impossible qu'on découvre un jour dans l'organisme des acides aminés d'un poids très élevé. Peut-être ne les a-t-on pas encore cherchés.

sépare par hydrolyse partielle sous l'influence d'un agent de nature diastasique contenu dans le venin des serpents (Delezenne et S. Ledebt). Le cobra-lécithide de Kyes que cet auteur et toute l'école d'Ehrlich ont longtemps considéré comme un corps nouveau résultant de la combinaison de la lécithine avec un principe indéterminé du venin, est un mélange de lysocithine, de lécithine non transformée et de venin. Son existence en tant qu'entité chimique, déjà mise en doute à l'origine par divers auteurs (Ludecke, Dungern et Coca) qui ont émis, sans la démontrer, l'hypothèse d'une action diastasique du venin, est à rejeter définitivement.

Par contre, la lysocithine est un composé parfaitement défini, cristallisable et qu'il est possible d'obtenir à l'état de très grande pureté. C'est un phosphatide relativement simple dont nous croyons utile d'indiquer brièvement la préparation et de préciser les caractères essentiels, tant à cause de ses propriétés physiologiques si remarquables, que des données nouvelles qu'il a permis d'apporter à l'étude de la lécithine et dont nous avons déjà parlé.

Nous n'avons pas à étudier ici les propriétés physiologiques de la lysocithine. Rappelons cependant que cette substance est douée d'un pouvoir cytolytique très intense et que c'est à elle, en particulier, qu'il faut rapporter l'action hémolytique que manifestent les petites doses de venin ajoutées au sérum sanguin ou à l'ovolécithine. En fait, comme l'ont démontré Delezenne et Ledebt, le venin apporte simplement la diastase qui peut, à dose infime, et pourvu que le temps d'action soit suffisant, transformer en lysocithine toute la lécithine présente dans le milieu.

La lysocithine se prépare de la façon suivante : dans une émulsion renfermant, pour deux jaunes d'œuf, assez de sérum physiologique pour faire un volume de 100 centimètres cubes, on introduit 1 milligramme de venin de cobra; le mélange est abandonné à l'étuve à 50° pendant douze heures, puis desséché dans le vide. La poudre obtenue est épuisée par l'acétone (à froid), séchée, puis traitée par l'alcool absolu. La solution alcoolique concentrée est additionnée d'éther anhydre qui détermine la formation d'un volumineux précipité. Le précipité centrifugé est lavé à l'éther. On obtient finalement une poudre blanche qu'on fait recristalliser plusieurs fois dans l'alcool absolu. On la dissout ensuite dans du

chloroforme bouillant. La solution chloroformique refroidie se prend en une masse cristalline. Les cristaux sont isolés, dissous dans un peu d'alcool absolu, puis on ajoute à la solution chaude assez d'éther de pétrole pour qu'un trouble apparaisse. Au bout de quelques secondes, des aiguilles apparaissent dans le liquide et bientôt la lysocithine se sépare en une pluie fine de tablettes brillantes.

Ainsi préparée, la lysocithine est soluble dans l'eau tiède et dans l'alcool chaud. Elle est peu soluble dans le chloroforme, presque insoluble dans le benzène, insoluble dans l'éther. Elle est neutre au tournesol. En solution neutre, elle n'est précipitée ni par le chlorure d'or, ni par celui de baryum, ni par l'acétate de plomb. Elle ne donne pas la réaction des cristaux de Florence.

L'analyse et les produits de décomposition (alcoolyse) de la lysocithine cristallisée indique qu'elle est constituée par l'éther palmitoglycérophosphorique de la choline.

En dehors de son action hémolytique puissante, la lysocithine possède à un haut degré la propriété de fixer la cholestérine. On savait (Sachs et Preston Kyes) qu'un mélange de venin de cobra et de cholestérine émulsionné dans l'eau n'a aucun pouvoir hémolytique. En réalité la cholestérine n'a pas d'action sur le venin (Delezenne et Ledebt), mais exclusivement sur la lysocithine formée. En fait, l'hémolysine est neutralisée par la cholestérine, et le mélange de ces deux substances, en proportion définie, n'a pas d'action hémolytique. Si on prend en effet une molécule de lysocithine dissoute dans l'alcool et deux molécules de cholestérine dissoutes dans le chloroforme, et qu'on évapore le mélange de ces deux solutions, on obtient unem asse qui, reprise par l'eau, fournit une émulsion instable dont se sépare un fin précipité de cholestérine. Si on extrait cette émulsion avec de l'éther, on enlève exactement une molécule de cholestérine, l'autre molécule restant combinée à la lysocithine. Le mélange ainsi constitué forme une émulsion très stable qui n'a pas de pouvoir hémolytique. Ce mélange retient l'eau avec une avidité singulière et on ne peut la lui enlever qu'avec une extrême difficulté. Si on ajoute de l'alcool à l'émulsion, l'éther enlève cette fois toute la cholestérine. On ne peut s'empêcher de comparer ce phénomène à ceux qui se passent quand on extrait des organes par l'éther pour en enlever la léci-

thine, suivant qu'on a traité ces organes par l'alcool ou non, au préalable.

Conclusion. — Eclaircie par la connaissance de la céphaline, de la lysocithine et de la sphingomyéline, la question des phosphatides se présente actuellement de la manière suivante :

1° Ce que l'on a isolé jusqu'ici sous le nom de lécithine paraît être un mélange de lécithine vraie et de céphaline, et peut-être d'autres phosphatides de nature inconnue ;

2° Tout porte à croire qu'il existe au moins deux monoaminophosphatides ; l'un, constitué par un éther oléopalmitoglycérophosphorique de la choline, serait la vraie *lécithine* (il est possible que seul l'acide glycérophosphorique concoure à la formation de cette lécithine); et l'autre, qui serait, dans un certain sens, analogue à la lécithine, mais en différerait essentiellement par la présence d'aminoéthanol au lieu de choline et probablement par la présence d'un acide gras spécial, serait la céphaline ;

3° La sphingomyéline paraît nettement caractérisée et il reste, semble-t-il, peu de chose à faire pour en établir définitivement la constitution.

La synthèse de la lécithine est encore à faire ; la grosse difficulté, presque insurmontable, est l'éthérification de la choline par l'acide di-stéaroglycérophosphorique ; cet acide a été préparé par Hundeshagen et, encore, ce n'est pas bien sûr ; mais on n'a pas pu aller plus loin dans la synthèse de la lécithine, car les essais de Grun et Kade manquent de précision. Réussira-t-on mieux en faisant d'abord l'éther glycérophosphorique de la choline, comme a fait Langheld, et en essayant d'éthérifier cet éther par des restes d'acides gras supérieurs ? Nous pensons qu'on éprouverait les mêmes difficultés ; déjà l'éthérification de l'acide glycérophosphorique est extrêmement difficile et n'a pu être réalisée jusqu'ici ; même le passage de la lysocithine à la lécithine, qui apparaît si simple, n'a pu être fait. Nous ne doutons cependant pas qu'on réussisse à surmonter toutes ces difficultés, mais peut être sera-t-on désagréablement surpris en constatant que la lécithine artificielle n'a rien de commun avec la lécithine naturelle ; et serons-nous obligés, encore une fois, de modifier nos idées sur ce singulier produit.

DOUZIÈME LEÇON

ACIDES NUCLÉIQUES

Les acides nucléiques vrais sont des éthers complexes de l'acide phosphorique qui renferment un hydrate de carbone et des bases de la série purique et pyrimidique. On en distingue deux types : le type végétal, dont l'hydrate de carbone est un pentose : le *d*-ribbose, et le type animal qui contient probablement un hexose ; ils sont unis dans l'organisme à des albumines et constituent les nucléines.

Historique. — C'est Frédéric Miescher qui, en 1868, a établi le premier la notion de nucléine en partant du pus. Hoppe-Seyler (1871) découvre la nucléine de la levure de bière. Miescher sépare dans la laitance du saumon la partie phosphorée de la protamine. Picard (1874) établit dans ce matériel la présence de bases puriques : guanine et hypoxanthine. Kossel (1891) distingue les nucléines vraies des paranucléines dont la partie phosphorée ne contient pas de bases puriques ou pyrimidiques et il établit des relations entre ces constituants du noyau cellulaire et l'acide urique de l'urine. Altmann (1889) fait la séparation de l'acide nucléique et de l'albumine dans la levure de bière ; Kossel et Neumann (1894) établissent une méthode pratique de séparation de l'albumine et préparent l'acide thymonucléique.

Hammarsten (1894) prépare la nucléo-protéide du pancréas : il prouve que la molécule contient un pentose et de la guanine. Neumann (1896-1897) prépare l'acide thyminique dérivé de l'acide thymonucléique par la séparation des bases puriques. De 1900 à 1912, Levene et ses collaborateurs, après une série de beaux

travaux, établissent la structure de l'acide nucléique de la levure de bière pour lequel il ne reste actuellement qu'à préciser quelques points de détail.

Steudel fait porter ses investigations sur l'acide guanylique. Hammarsten, Jones étudient l'action des ferments sur les acides nucléiques (1907-1914) ; Tannhauser et Dorfmuller, l'action physiologique des dérivés d'hydrolyse (1914-1917).

LES DIFFÉRENTES SORTES D'ACIDES NUCLÉIQUES ET LEURS PROPRIÉTÉS

1° *Types simples ou nucléotides.* — Les types les plus simples des acides nucléiques sont formés par ceux qui contiennent un pentose. L'acide *guanylique* a été le premier préparé ; sa formule est la suivante : $OH^2PO\,C^5H^8O^3\,C^5H^4N^5O$. Il contient de la *guanine*.

On le prépare à partir du pancréas par ébullition du tissu ; on obtient le nucléoprotéide soluble, précipitable par l'acide acétique ; la potasse étendue agissant sur le nucléoprotéide solubilise en sépare l'albumine ; l'acide acétique ne précipite alors plus que l'acide guanylique. Ce dernier est précipitable par l'acétate de plomb et forme un sel de brucine cristallisable.

Acide inosique. — Préparé par Kaiser et Wenzel en partant de l'extrait de muscles, par précipitation au moyen de l'acétate de plomb puis formation du sel de baryum, il ne diffère du précédent que par la présence *d'hypoxanthine* au lieu de guanine.

Acide uridinique. — Préparé par Tannhauser et Dorfmuller, est obtenu par l'hydrolyse ammoniacale de l'acide nucléique de la levure de bière et cristallisation fractionnée du sel de brucine ; la base est une base pyrimidique : *l'uracile.*

Acide cytidinique. — Obtenu par Levene en 1918, par hydrolyse ammoniacale de l'acide nucléique de la levure de bière, et formation du sel de brucine ; la base est la *cytosine.*

Acide adénosinique. — Obtenu par Levene en 1918 par la même méthode que précédemment ; il n'a pu l'avoir sous la forme de sel cristallisé. La base est l'*adénine.*

Définitions. — On appelle :

Nucléotide un élément tel que l'acide guanylique, c'est-à-dire une combinaison d'une molécule d'acide phosphorique avec une base par l'intermédiaire d'un sucre :

P —— S —— B

Dinucléotide le complexe formé par l'union de deux nucléotides ; par exemple : l'acide guanylique et l'acide adénosique :

O < P —— S —— B
    P —— S —— B

Nucléoside. — Le glucoside formé par l'union d'une base avec un sucre :

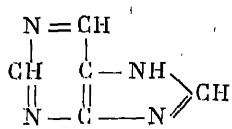
S —— B

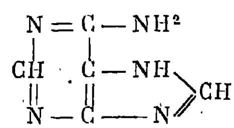
Bases des acides nucléiniques. — Comme nous venons de le voir, nous rencontrons dans les acides nucléiques simples les cinq bases suivantes : *cytosine*, *uracile*, *guanine*, *adénine*, *hypoxanthine*. Ces bases appartiennent à deux noyaux distincts, le noyau *purique* et le noyau *pyrimidique*,

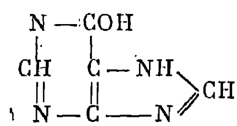
La cytosine, la thymine, l'uracile ont un noyau pyrimidique.

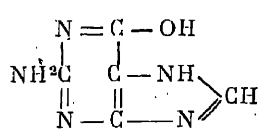
La guanine, l'adénine, l'hypoxanthine ont un noyau purique et s'apparentent à l'acide urique.

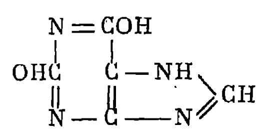
Voici, du reste, les formules de ces diverses bases ; elles montrent clairement leur filiation pour les unes avec la purine, pour les autres avec la pyrimidine :

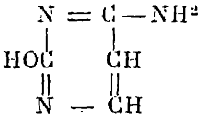

Purine


Adénine

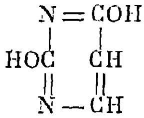

Hypoxanthine


Guanine

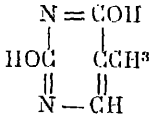

A. urique



Cytosine



Uracile



Thymine

La thymine n'a jamais été rencontrée jusqu'ici dans les végétaux.

2° *Types composés ou polynucléotides.* — Les acides nucléiques vrais sont formés par l'association des mononucléotides que nous venons de passer rapidement en revue.

Les deux représentants principaux sont : l'acide de la levure et celui du thymus. Nous les étudierons séparément.

Acide nucléique de la levure de bière. — On le prépare en partant de la levure de bière fraîche. On la traite par la soude étendue qui libère l'acide de sa combinaison avec les albumines. Après quelques heures, on neutralise par l'acide acétique et on précipite par l'alcool le sel de soude de l'acide (Voy. préparation complète aux manipulations). Insoluble dans l'eau, dans l'alcool, il donne des sels insolubles avec les métaux lourds.

Constitution. — Sa constitution paraît assez bien établie et on peut le considérer comme formé par l'union de quatre nucléotides dont les acides phosphoriques se soudent en chaîne pyrophosphorique.

OH
\ PO — sucre (*d* ribbose) — guanine (purique). — Guanosine (nucléoside).
/ O
\ PO — sucre............ — adénine (purique). — Adénosine —
/ O
\ PO — sucre............ — cytosine (pyrimidine). — Cytidine —
/ O
\ PO — sucre............ — uracile (pyrimidine). — Uridine —
/ OH

L'étude de l'acide nucléinique de la levure de bière a été faite par deux méthodes d'hydrolyse : l'hydrolyse chimique et l'hydrolyse biologique par les ferments.

Hydrolyse chimique. — 1° Elle se fait par l'acide sulfurique à 10 p. 100 à la température de 125° pendant quatre heures.

On sépare les bases et l'acide sulfurique suivant le schéma suivant :

P —	— S —	— Pu
P —	— S —	— Pu
P —	— S —	— Py
P —	— S —	— Py

c'est-à-dire qu'on libère tous les éléments de l'acide nucléique.

Par l'acide sulfurique à 2 p. 100 dans les mêmes conditions, on sépare seulement les bases puriques et on forme les deux mononucléotides pyrimidiques :

P —	— S —	— Pu
P —	— S —	— Pu

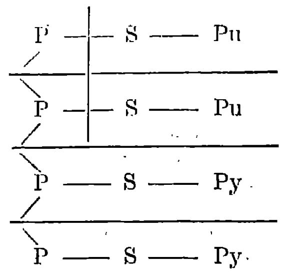
P —— S —— Py

P —— S —— Py

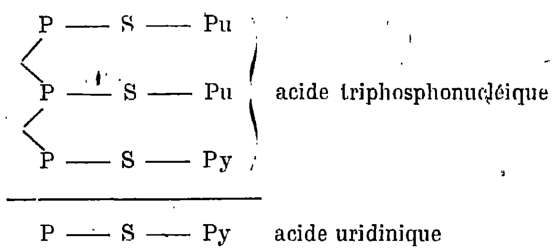
Enfin, on obtient l'hydrolyse totale par l'acide fluorhydrique à 25 p. 100 et par l'acide nitrique concentré (densité = 1,2) à froid pendant quinze jours (Steudel) ; mais cette dernière méthode désamine les bases.

2° Hydrolyse en milieu neutre ou ammoniacal à haute température, c'est la première méthode qui a permis à Levene d'obtenir les nucléosides.

a. Hydrolyse à 140° :



b. Hydrolyse ammoniacale à 100° avec de l'ammoniaque à 25 p. 100, deux heures (Tannhauser) :



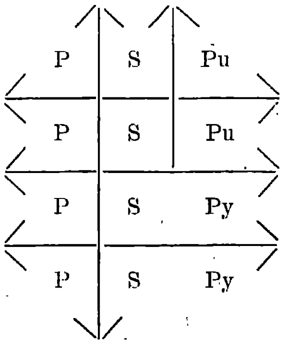
Levene, faisant l'hydrolyse de la même façon, aurait préparé (1918) l'acide cytidinique; il y a donc à se demander si l'acide triphosphonucléique n'est pas un mélange.

A 115°, par la même méthode, on séparerait toutes les mononucléotides; au-dessus, on obtient les mêmes résultats que par l'hydrolyse neutre.

Hydrolyse par les ferments. — Le sérum sanguin, le sang laqué, l'extrait de pancréas auraient la même action que l'ammoniaque à 115°.

Le suc intestinal aurait une action analogue à celle de l'hydrolyse neutre à 140°.

Les extraits des muqueuses intestinales de rein, de foie agiraient suivant le schéma suivant (Levene-Medigreceanu) :



Le venin de cobra, d'après des études encore en cours, a une action analogue (Delezenne et Morel) si on neutralise le milieu à mesure qu'il devient acide. Mais, en milieu de nucléinate seul, la réaction est limitée par l'acidité qui se développe dans le liquide et le phosphore n'a pu être éliminé en totalité; les bases puriques ne sont pas séparées, les nucléosides puriques sont donc intacts.

L'étude des ferments d'origine intestinale serait à reprendre. Tannhauser et Dorfmuller, opérant avec du suc duodénal, auraient retrouvé leur acide triphosphonucléique et l'acide uridinique, ce qui est en contradiction avec les travaux de Levene (l'expérience faite avec du suc prélevé par la sonde duodénale est très critiquable au point de vue physiologique).

Les nucléosides. — Le premier nucléoside isolé a été la *guanosine*, séparée par hydrolyse neutre de l'acide guanylique par Levene et Jacob (1909). Corps parfaitement cristallisé, blanc, à aspect soyeux, caractérisé par sa solubilité dans l'eau chaude et sa précipitation quantitative par refroidissement. Il précipite par l'acétate de plomb en présence d'ammoniaque et il est presque insoluble dans les alcalis et dans les acides. L'*adénosine* se caractérise par l'insolubilité du picrate, c'est la base de sa préparation et de sa purification. Plus soluble dans l'eau que la précédente, on peut la purifier par recristallisation avec l'alcool.

La *cytidine* et l'*uridine* ne précipitent pas par le plomb ammoniacal, et l'insolubilité du picrate de cytidine permet de la séparer.

Le nitrate en milieu alcoolique peut être également employé. L'uridine se retire du liquide mère de la cytidine à l'état de di-

benzoyluridine ou par cristallisation fractionnée dans l'alcool.

Contrairement aux nucléosides puriques, les nucléosides pyrimidiques, difficiles à hydrolyser, donnent à peine la réaction des pentoses par l'orcine chlorhydrique.

Par hydrolyse de l'acide inosique avec HCl à 1 p. 100, Levene aurait obtenu l'acide *d*-ribbose phosphorique $C^5H^9O^5—PO(OH)^2$, dont le sel de baryum, soluble dans l'acide acétique, est précipité par l'alcool.

Des travaux récents ont prétendu modifier les conceptions de Levene sur la structure de l'acide nucléique. Jones (1916) aurait formé par l'hydrolyse ammoniacale à 115° deux di-nucléotides tétra-acides ainsi reliés : guanine — cytosine, adénine — uracile, où la soudure ne pourrait pas se faire par l'acide phosphorique ; mais, ainsi que Levene l'a montré (1918), ces di-nucléotides ne sont que des mélanges des acides précédemment étudiés.

Nous avons vu que Tannhauser et Dorfmuller (1917) avaient préparé un tri-nucléotide très soluble par élimination de l'acide uridinique, mais ces travaux méritent d'être confirmés.

Acides nucléiques du thymus (Voy. préparation aux manipulations). — La molécule aurait une constitution analogue, mais la production d'acide lévulique dans l'hydrolyse permet de conclure à une hexose au lieu d'une pentose ; d'autre part, l'uracile est remplacée par la *thymine*. On distingue deux variétés d'acides thymonucléiques :

La variété A dont le sel de soude est gélifiable; la variété B dont le sel de soude ne possède pas cette propriété. Cette variété B ne serait qu'un stade indéfinissable de la destruction de la variété A. On peut obtenir à partir de l'acide thymonucléique l'acide thyminique qui en diffère par l'élimination des bases puriques (Kossel-Neumann, 1896-1897) ; il suffit d'hydrolyser trois heures avec de l'acide sulfurique à N 2/3. Steudel (H. Z. 1918) paraît avoir obtenu un produit très pur par hydrolyse avec l'acide sulfurique à N/300. La constitution de l'acide thymonucléique n'est pas encore élucidée. Levene et ses collaborateurs l'ont étudiée, mais ne sont arrivés qu'à des conclusions qui n'ont pas été vérifiées ; depuis, Levene aurait obtenu un

nucléotide : l'*acide thymine hexose phosphorique* et, par l'action d'un ferment dont la nature n'a jamais été révélée, un nucléoside *guanine-hexose*. En partant de la laitance du poisson, il aurait préparé un di-nucléotide et un acide hexose thymine biphosphorique. Ces conclusions sont restées dans l'oubli et n'ont pas été vérifiées. L'acide aurait six valences acides libres. Feulgen, plus récemment, a préparé des sels de matières colorantes et croit que l'acide est tétra-acide, mais qu'il existe deux valences à acidité beaucoup plus faible, ne dépendant pas de 'acide phosphorique et il pense que l'hydrate de carbone n'est pas une hex ose, mais fait partie du groupe du glucal. Les études en cours avec le venin de cobra (Delezenne et Morel) ont permis d'isoler un corps qui est probablement un nucléoside adénilique, mais la purification en paraît difficile. En résumé, la constitution de l'acide thymonucléique n'est pas encore établie.

Rôle physiologique. — On sait très peu de chose sur la formation des acides nucléiques. Miescher avait observé que les saumons du Rhin, qui n'absorbaient aucune nourriture dans l'eau, perdent presque toute leur musculature, tandis que les organes génitaux prennent un énorme développement. D'autre part, chez les mammifères, quoique le lait ne contienne pas de bases puriques, on note un accroissement de ces bases dans le corps de l'animal pendant l'allaitement (Burian, 1897).

Osborne et Mendel, par leur étude sur le métabolisme des protéines, ont montré que la croissance de l'animal exigeait la présence de certains acides aminés, mais que celle des bases puriques n'était pas nécessaire ; en somme on voit que les protéines sont à l'origine de la formation des acides nucléiques, mais le mécanisme de la synthèse en est ignoré.

On sait plus de choses sur leur décomposition. Tous les organes contiennent des ferments capables de décomposer plus ou moins complètement les acides nucléiques. Salomon a nettement exprimé l'action des nucléases en 1881. Iwanoff (1903) a montré qu'il se libérait de l'acide phosphorique et des bases puriques dans des cultures d'*Aspergillus niger* sur l'acide thymonucléique. La question des nucléases a pris une grande extension dans

ces dernières années. On peut distinguer trois sortes de ferments :

1° les ferments qui libèrent l'acide phosphorique et ne touchent pas les nucléosides ;

2° les ferments qui détruisent les glucosides et éliminent les bases ;

3° les ferments qui désaminent les bases.

Ces actions ont été surtout étudiées par les variations des pouvoirs rotatoires des solutions. Nous avons vu précédemment les différentes coupures.

Les composés pyrimidiques ont une résistance particulière et il semble que l'organisme ne les détruise pas. Levene et Laforge ont montré que l'hydro-uridine, détruite aussi facilement que les nucléosides puriques par l'hydrolyse acide, résiste cependant à l'action des ferments.

Mendel et Myers (1910) ont montré que les bases pyrimidiques libres ne subissaient pas de transformation dans l'organisme. On n'a pas encore, à notre connaissance, étudié le métabolisme des nucléosides pyrimidiques, mais on est un peu plus avancé pour les nucléosides puriques. Tannhauser et Dorfmuller (1914) ont étudié la guanosine et l'adénosine au point de vue de leur action, après injection sous-cutanée, et ils ont observé des phénomènes très curieux. L'adénine, par exemple, n'est pas détruite par l'organisme et c'est un énergique toxique du rein ; injectée sous forme d'adénosine, c'est-à-dire de glucoside, elle est transformée en acide urique et est dépourvue de toxicité. La guanosine émet également une production d'acide urique et la presque totalité de la guanine est oxydée sous cette forme. Il serait donc intéressant de voir si les bases pyrimidiques, non attaquées à l'état libre, le sont lorsqu'elles se trouvent combinées au *d*-ribbose. Nous n'avons pas connaissance que l'application de ces données soit faite aux pentosuries pathologiques : dans ces raretés cliniques il n'a été parlé que de l'arabinose, mais, comme l'osazone du ribbose est la même que celle de l'arabinose, on peut se demander si ce sucre a été identifié, et si l'origine des pentosuries ne serait pas à chercher dans le métabolisme des nucléotides pyrimidiques.

TREIZIÈME LEÇON

ALCALOIDES

Définition. — Comment définir les alcaloïdes ? Voici une définition : *Les alcaloïdes sont des substances azotées à fonction basique.* Mais cette définition y ferait entrer toutes les bases de la chimie organique ; d'autre part, en limitant la notion d'alcaloïde aux seuls dérivés à noyau azoté cyclique, on écarterait l'adrénaline, l'hordénine, l'éphédrine. Faut-il enfin y faire entrer les dérivés puriques et pyrimidiques : adénine, caféine, théobromine, etc. ? En somme, il n'y a pas de définition absolue. Cependant, en limitant la notion d'alcaloïde aux produits naturels et à leurs dérivés synthétiques immédiats, on la restreint déjà suffisamment.

Nous dirons donc : *Un alcaloïde est une base d'origine végétale ou animale, le plus souvent douée de propriétés physiologiques accentuées et caractéristiques, généralement toxique, donnant des précipités avec certains réactifs, contenant un noyau azoté qui, dans le plus grand nombre des cas est cyclique.*

Extraction. — La connaissance des propriétés générales des alcaloïdes est nécessaire pour leur extraction.

Disons avant tout que les alcaloïdes sont combinés dans les plantes à des acides particuliers, à des tanins, etc. Tous sont libérés par les alcalis fixes. Les uns *se combinent avec les alcalis* ; ce sont ceux qui possèdent des fonctions acides ou phénoliques ; les autres ne se combinent pas. Ce sont là les deux grands groupes.

Dans le deuxième groupe, on distingue les bases volatiles avec la vapeur d'eau de celles qui ne sont pas entraînables.

Dans ces deux sous-groupes, on peut rencontrer des alcaloïdes solubles dans l'eau, d'autres peu ou pas solubles dans l'éther. *Ceux qui ne sont pas solubles dans l'éther, une fois qu'ils ont été isolés et cristallisés, s'y dissolvent toutefois généralement au moment où ils sont libérés* et ils restent dissous un certain temps. Ce temps n'est pas très long.

De ces propriétés générales découlent deux grands principes d'extraction. Pour tous ceux du deuxième groupe, on libère les alcaloïdes par un alcali, le plus souvent la chaux ou l'ammoniaque, et on extrait la base par un solvant approprié, l'éther étant le plus convenable dans les laboratoires.

Pour tous les alcaloïdes du premier groupe : morphine, céphæline, on traite également par un lait de chaux, mais l'alcaloïde, cette fois, n'est plus extractible par l'éther. Si on filtre, on obtient une liqueur claire qui contient la base à l'état de sel de chaux. Cette base peut être précipitée de sa solution par un sel ammoniacal employé en quantité appropriée. C'est ainsi qu'on prépare la morphine.

Ces méthodes sont applicables industriellement, mais chaque maison a ses procédés particuliers. On peut cependant dire sans crainte de se tromper qu'ils se ramènent à trois :

1° Application de ceux que nous venons d'indiquer, en remplaçant, suivant les cas, l'éther par un autre solvant (alcool amylique, huile lourde, benzène, pétrole).

2° Déplacement par un acide et précipitation de la liqueur acide par la chaux, ce qui offre l'avantage de débarrasser d'emblée l'alcaloïde d'une grande partie des substances inertes de la plante.

3° Enfin on peut, dans les liqueurs acides, entraîner l'alcaloïde à un assez grand degré de pureté à l'aide de certains réactifs donnant des précipités insolubles. Au premier rang de ces réactifs se place l'acide silicotungstique (Bertrand).

Ces procédés sont résumés dans le tableau suivant :

- 1) Alcaloïdes ne se combinant pas aux alcalis fixes.
  - Mise en liberté par la chaux ou la magnésie.
    - Distillation à la vapeur d'eau : *Spartéine.*
    - Extraction par un liquide approprié : éther, alcool amylique, benzène, etc... *Émétine. Atropine.*
  - Mise en liberté par un acide ; filtration.
    - Précipiter par la chaux le liquide réduit à petit volume. Extraction par un solvant : *Quinine.*
    - Précipiter par un réactif des alcaloïdes (silicotungstate de soude) : *Atropine. Cocaïne.*
- 2) Alcaloïdes se combinant à la chaux, à la soude, etc.
  - Traitement par un lait de chaux. Filtration ; précipitation par chlorhydrate d'ammoniaque : *Morphine.*
  - Traitement par l'ammoniaque. Extraction à l'éther. traitement de l'éther par la soude. Neutralisation de la solution sodique : *Céphæline. Cupréine.*

Ces méthodes d'extraction fournissent les alcaloïdes bruts. Il s'agit maintenant de séparer les bases à l'état de pureté et d'en faire des sels bien cristallisés. C'est là en somme la partie la plus difficile du problème et c'est à la résoudre que s'est exercée la sagacité des chimistes spécialisés dans l'étude des alcaloïdes.

***

Dérivés des alcaloïdes. — Les corps une fois obtenus à l'état de pureté, il est nécessaire d'en préparer un certain nombre de sels et de dérivés et de noter, avec le plus grand soin, leurs caractéristiques, afin de les reconnaître avec facilité.

Parmi les sels, les chloroaurates, les chloroplatinates et les picrates sont les mieux formés et les plus faciles à analyser. La préparation de ces corps n'offre pas de difficulté, et cependant il arrive que des commençants n'y parviennent pas du premier coup Ils opèrent le plus souvent en solution trop étendue ou en

présence de liquides qui maintiennent en dissolution le sel double formé. On a intérêt à se servir de solutions très concentrées qu'on mélange en quantités théoriques en tenant compte des rapports :

$$2R, PtCl^4 + 2HCl$$
$$R, AuCl^3 + HCl$$

Si la précipitation ne se fait pas, on laisse évaporer dans le vide sur l'acide sulfurique concentré.

Un autre dérivé caractéristique est l'iodométhylate dont on verra plus loin la préparation.

Pouvoir rotatoire. — Le pouvoir rotatoire donne des indications très précieuses sur la pureté des alcaloïdes. Il ne faut pas oublier que la nature du solvant joue quelquefois un rôle important, ainsi que la concentration des solutions. Par conséquent, quand on veut suivre, au polarimètre, le degré de purification d'une base naturelle, il faut s'arranger pour opérer dans des conditions identiques.

L'examen des cristaux au *microscope* est indispensable et permet, dans presque tous les cas, de caractériser des alcaloïdes, soit qu'on examine les sels simples (chlorhydrates, sulfates), soit qu'on détermine sur la plaque de verre la formation de précipités micro-cristallins.

***

Fonctions chimiques des alcaloïdes. — La première question qui se pose lorsqu'on entame l'étude proprement dite d'une base est celle du degré de *saturation* de la molécule. Tous les alcaloïdes non saturés, c'est-à-dire ceux qui possèdent une double liaison dans une chaîne latérale ouverte ou dans le noyau azoté, décolorent le permanganate à froid en solution acide.

On néglige souvent ce premier essai qui donne des indications précieuses. C'est ainsi que la spartéine, qui ne décolore pas le permanganate en solution acide, était donnée autrefois dans tous les livres classiques comme étant non saturée. Les chimistes qui se sont occupés de cet alcaloïde pouvaient donc, dès le début, s'engager sur une fausse piste.

Les doubles liaisons peuvent être réduites par l'hydrogène en présence de platine ou de palladium (exemple l'hydroquinine).

La plupart des alcaloïdes sont des *bases tertiaires*. Les amines primaires ne se rencontrent que dans la série urique (adénine).

Les secondaires sont plus nombreuses ; nous citerons : la cicutine, la conhydrine, l'éphédrine, l'adrénaline.

Les propriétés physiques: odeur, point de fusion ou d'ébullition, oxydabilité, etc., donnent déjà des notions sur la nature de l'azote, mais il y a des méthodes simples pour arriver à la certitude. Sans parler de la méthode d'Hofmann, qui sera exposée en détail tout à l'heure, on utilise l'action de l'acide azoteux, du permanganate en solution alcaline et des chlorures d'acides.

L'*acide nitreux* donne avec les bases secondaires un dérivé nitrosé ; avec les bases tertiaires, rien.

Les *chlorures d'acides*, le phénylisocyanate ne donnent rien avec les bases tertiaires. Avec les bases primaires et secondaires on obtient des dérivés de la forme

$$C^6H^5CO.AzH - R$$
$$C^6H^5CO.Az = R^2$$

si on se sert de chlorure de benzoyle, et de la forme

$$C^6H^5.Az - CO - AzH - R$$
$$C^6H^5.Az.CO.Az = R^2$$

si on s'est adressé au phénylisocyanate.

Dans presque tous les alcaloïdes saturés, l'azote est lié par sa troisième valence à un *groupe méthyle* ; c'est le seul qui ait été rencontré jusqu'ici. Les seules bases saturées anormales à ce point de vue sont celles du groupe de la quinine, de la lupinine et de la spartéine : l'azote y est lié par une de ses valences à un atome de carbone voisin. Nous verrons tout à l'heure comment la réaction d'Hofmann permet de caractériser avec facilité ces groupements anormaux.

Détermination des méthyles. — La détermination quantitative du groupe méthyle est due à MM. Herzig et Meyer qui ont modifié la méthode de Zeizel de façon à la rendre applicable au groupe Az — CH^3 aussi bien qu'à $O.CH^3$.

Le principe de la méthode est le même, l'appareil seul est différent et permet l'action plus profonde de l'acide iodhydrique.

La réaction est la suivante :

$$R = Az \begin{matrix} \diagup CH^3 \\ - H \\ \diagdown I \end{matrix} = CH^3I + R = AzH.$$

On chauffe la base avec de l'acide iodhydrique dans un premier ballon ; une partie de l'acide distille dans un deuxième récipient avant que l'iodhydrate ait eu le temps de se décomposer, de telle sorte que les produits basiques de cette décomposition se trouvent une seconde fois soumis à l'action de l'acide iodhydrique. On pratique ainsi trois distillations successives. (Pour les détails, voy. l'excellent ouvrage de Meyer.)

Comme dans la méthode de Zeizel, on recueille l'iodure de méthyle formé dans une solution alcoolique de nitrate d'argent.

***

Fonctions oxygénées. — L'*oxygène* existe dans la majorité des alcaloïdes et sous les formes les plus variées.

Forme alcoolique : secondaire, tertiaire ou primaire : quinine, cinchonine, tropine, lupinine, éphédrine.

Forme éther oxyde........	Quinine.
— — sel...........	Cocaïne.
— phénolique.........	Morphine.
— carboxyle..........	Ecgonine. Benzoyl-ecgonine.
— bétaïnique..........	Trigonelline.

La fonction alcoolique est caractérisée par l'action des chlorures et anhydrides d'acides que l'on fait agir soit en solution benzénique à chaud, s'il s'agit des bases libres, soit, pour les chlorures, en solution alcaline aqueuse, d'après les préceptes de Schotten et Baumann. Dans ce dernier cas on opère à froid en présence d'un très léger excès de soude à 4 p. 100.

L'action des *déshydratants* donne naissance à des bases non saturées. Le meilleur et le plus employé des déshydratants est un mélange d'acide sulfurique concentré et d'acide acétique glacial

dans les proportions de 2 du premier pour 1 du second. On chauffe vers 180 à 200° pendant dix à douze heures.

L'oxydation indique si on est en présence d'un alcool primaire, secondaire ou tertiaire.

Les méthoxyles sont caractérisés et dosés d'après la méthode de Zeizel qui consiste à chauffer la base avec de l'acide iodhydrique. L'iodure de méthyle qui se dégage est recueilli dans du nitrate d'argent alcoolique.

Les méthoxyles sont facilement décomposés par HCl à chaud (tube scellé) ou mieux par HBr avec formation d'une fonction phénolique. Application à l'hydroquinine, à l'émétine.

***

Fonctions acides. — Les alcaloïdes à fonction acide sont généralement neutres au tournesol comme les acides amidés. Ils donnent le plus souvent des sels avec les bases et des éthers par ébullition des solutions alcooliques saturées d'acide chlorhydrique.

Pour faire le sel de cuivre, par exemple, presque toujours caractéristique et très bien cristallisé, voici une petite méthode très simple et assez peu usitée.

On neutralise exactement par de l'eau de baryte une solution de sulfate de cuivre, on ajoute au mélange l'acide dont on veut faire le sel et on chauffe quelques minutes au bain-marie. On filtre chaud. Le sel cristallise par refroidissement ou par évaporation de la solution. Cette méthode a le grand avantage de mettre en présence de l'acide l'oxyde de cuivre extrêmement divisé.

***

Action des réactifs. — Toutes ces réactions qui servent à reconnaître les fonctions ne donnent qu'une idée très vague sur la constitution.

Il est évident qu'à chaque alcaloïde s'appliquent des méthodes spéciales dès qu'on veut en pénétrer la structure intime, et il m'est difficile de les donner toutes. Cependant l'oxydation et la méthode d'Hofmann sont d'un emploi général.

Tous les oxydants n'agissent pas de la même façon et il est impossible *a priori* de connaître le meilleur dans un cas donné.

Généralement, on fait agir l'acide chromique pour oxyder des chaînes latérales et couper des molécules à l'endroit d'une double liaison ou d'un oxhydrile, etc.

Le permanganate sert à remplacer par de l'hydrogène un groupe méthyle lié à l'azote, à créer une fonction glycol sur une double liaison ; il agit différemment suivant qu'il est en solution alcaline ou en solution acide.

L'acide azotique est moins employé.

L'eau oxygénée a été un réactif intéressant entre les mains de Wolfenstein, mais son emploi est limité et ses effets plutôt bizarres. (Voy. Wolfenstein, *Ber.*, XXVIII, 1459.)

Voici trois exemples d'oxydation classiques qui peuventservir de modèle dans presque tous les cas.

1° *Oxydation d'un groupe méthyle attaché à l'azote.* — Obtention de bases secondaires par l'action du permanganate en solution alcaline.

Application : Transformation de la tropine en tropigénine (Willstætter.)

On dissout 10 grammes de tropine et 5 grammes de potasse caustique dans un litre d'eau, puis on laisse tomber dans le liquide refroidi à 0° et en agitant sans cesse une solution de 22,5 de permanganate dans un litre d'eau.

On filtre, on acidule par HCl et on évapore. Le résidu repris par très peu d'eau est additionné d'un grand excès de potasse caustique solide. On extrait avec 20 ou 30 litres d'éther. On évapore la solution éthérée jusqu'à ce qu'elle soit réduite à 220 centimètres cubes et on laisse refroidir dans la glace. La tropigénine cristallise.

2° *Oxydation ménagée d'un alcool secondaire.* — Passage à l'acétone (Willstætter.)

Application : Transformation de la tropine en tropinone.

On laisse tomber goutte à goutte en agitant, dans une solution acétique de tropine à 25 p. 100, une solution de 12 grammes d'acide chromique ; on maintient la température à 60°, puis on chauffe quelques minutes au bain-marie. On alcalinise forte-

ment par de la potasse et on entraîne à la vapeur d'eau. Seule la tropinone passe à la distillation. Rendement: 90 p. 100.

3° *Oxydation d'un alcool.* — Obtention d'un acide.

En règle générale, lorsqu'on a caractérisé une fonction alcoolique dans une base, on ne sait pas, avant l'oxydation, si elle est primaire, secondaire ou tertiaire.

Si elle est primaire, l'oxydation conduit à un acide contenant le même nombre d'atomes de carbone.

Si elle est secondaire, l'oxydation ménagée conduit à une acétone, l'oxydation plus énergique à un diacide si la fonction alcoolique se trouve placée sur une chaîne fermée, et à un monoacide si la chaîne est linéaire.

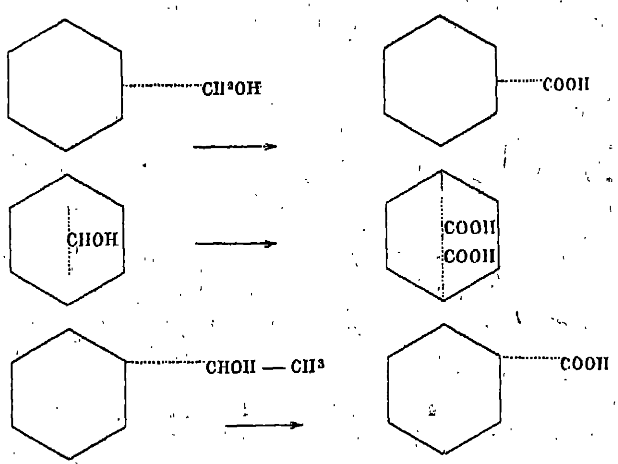
Dans ce dernier cas, le nombre d'atomes disparus indique à quelle place de la chaîne s'est faite l'oxydation.

La lupinine oxydée donne l'acide lupinique contenant le même nombre d'atomes de carbone et un seul carboxyle ; la lupinine est donc un alcool primaire.

L'atropine donne un diacide contenant le même nombre d'atomes de carbone ; la fonction alcoolique est secondaire et se trouve placée sur une chaîne fermée.

La conhydrine donne l'acide pipécolinique contenant un atome de carbone en moins : c'est donc un alcool secondaire dont la fonction alcoolique se trouve placée sur une chaîne latérale en α.

On peut représenter ces faits par les schémas suivants :



Déjà la marche de l'oxydation indique à quel genre d'alcool on a affaire.

Les alcools primaires commencent à s'oxyder à froid et il suffit, pour rendre l'oxydation complète, d'une quantité d'acide chromique correspondant à deux atomes d'oxygène.

Application. — *Oxydation de la lupinine pour obtenir l'acide lupinique* : (Willstætter et Fourneau.)

Pour la lupinine, voici comment on opère ; on dissout d'un côté :

	50	grammes	de lupinine
dans	100	—	d'eau
et	15	—	d'acide sulfurique,

et on ajoute à froid à cette solution un mélange de :

40	grammes	d'acide chromique,
60	—	— sulfurique,
800	—	d'eau,

quantités correspondant à deux atomes d'oxygène.

A froid, l'oxydation est presque complète, la température monte à 60°. On fait bouillir une demi-heure. L'oxydation est terminée quand le liquide est franchement vert, sans reflets bruns, et que par l'addition d'une petite quantité d'acide chromique, la couleur devient jaune brunâtre.

Pour isoler l'acide, ce qui demande un certain temps, on réduit l'acide chromique en excès par l'anhydride sulfureux ; on chasse l'excès d'anhydride par l'ébullition et on alcalinise par l'ammoniaque. On filtre et on évapore à sec. Le mélange d'acide et de sel ammoniacal est repris par l'alcool absolu qui laisse beaucoup d'impuretés. La solution alcoolique, évaporée, abandonne le sel ammoniacal que l'on reprend par beaucoup d'eau et que l'on décompose par l'eau de baryte en excès. L'ammoniaque est chassée par un courant de vapeur d'eau, la baryte en excès précipitée par l'acide carbonique; enfin, dans la liqueur filtrée, on met l'acide en liberté par la quantité calculée d'acide sulfurique. On filtre et on évapore à sec.

Oxydation d'une double liaison. — Cas où l'acide est peu soluble dans l'eau. Préparation de la *quiténine* en partant de la quinine. (Décrite dans la partie relative aux travaux pratiques.)

***

Outre ces oxydants classiques, on en emploie encore beaucoup d'autres qui peuvent avoir aussi leur utilité.

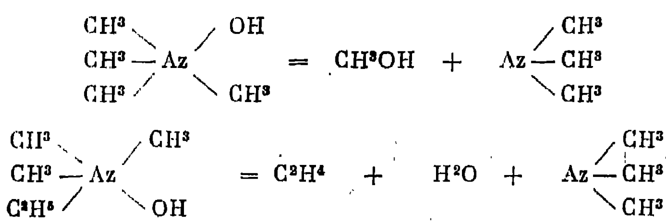
Comme exemple d'oxydation par l'acide nitrique, nous citerons celle de la nicotine (Weidel).

Dans l'industrie, l'oxydation électrolytique paraît rendre d'excellents services dans certains cas. MM. Merck ont pris un brevet pour transformer la tropine en tropinone.

***

Réaction d'Hofmann. — Nous arrivons à la célèbre réaction d'Hofmann, la plus féconde en résultats, et d'une utilité telle que l'on peut affirmer que, sans elle, la question des alcaloïdes n'aurait fait que peu de progrès.

Elle est basée sur les deux réactions suivantes:

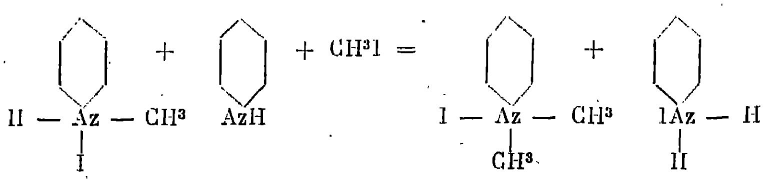


Si l'on chauffe une base ammonium quaternaire ne contenant que des groupes méthylés, elle se scinde en triméthylamine et en alcool méthylique. Si un ou plusieurs radicaux sont des homologues du groupe méthyle, il se fait un carbure non saturé, de l'eau et une amine tertiaire contenant les restes de carbure. Les méthyles demeurent toujours attachés à l'azote.

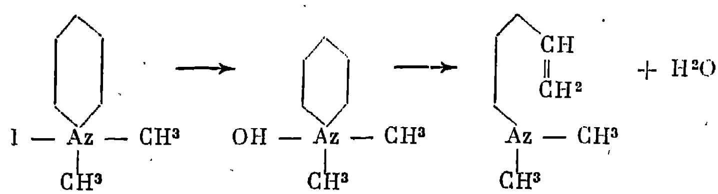
Dans la série des alcaloïdes, le phénomène est un peu différent parce que deux au moins des valences de l'azote sont saturées généralement par deux parties d'une seule et même chaîne.

Prenons l'exemple classique de la pipéridine, c'est celui qui a servi à Hofmann.

La pipéridine est une base secondaire. Si l'on fait agir sur elle l'iodure de méthyle, il se fait d'abord l'iodhydrate de méthylpipéridine; puis, en présence d'un excès de base, l'iodure de méthyle donne de l'iodhydrate de pipéridine et l'iodure de diméthylpipéridylammonium :

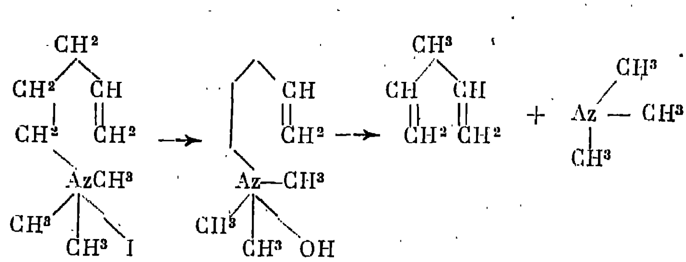


Cet iodure, traité par l'oxyde d'argent, donne l'hydrate correspondant; celui-ci, soumis à l'action de la chaleur, perd de l'eau et l'on obtient une base à fonction éthylénique :



C'est une base qu'Hofmann appelle improprement diméthylpipéridine.

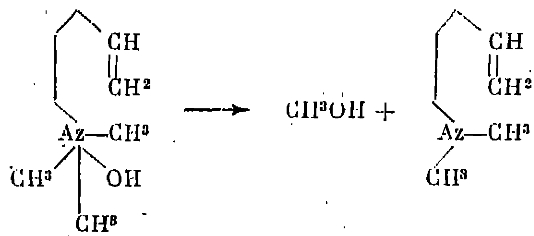
Elle fixe encore, comme base tertiaire, de l'iodure de méthyle. L'iodure formé, chauffé avec de la potasse, donne de la triméthylamine et un carbure possédant deux fonctions éthyléniques : le pipérylène :



Dans cette dernière phase, au lieu de passer par l'hydrate d'ammonium quaternaire en faisant agir l'oxyde d'argent, on chauffe directement avec de la potasse. L'azote devant être arra-

ché complètement au carbone qui le retient, il est, en effet, le plus souvent nécessaire de recourir à l'action plus violente des alcalis caustiques.

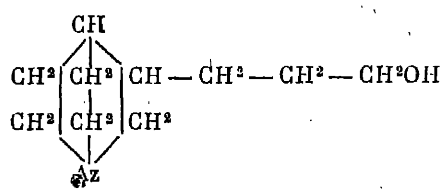
Il faut ajouter que la réaction se complique de phénomènes de réversibilité : l'hydrate quaternaire formé, au lieu de perdre de l'eau, pouvant perdre de l'alcool, revient à la base qui a servi à le préparer :



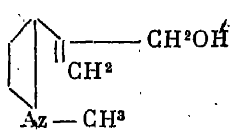
Enfin, le départ d'eau donnant naissance à un carbure éthylénique peut se faire de tant de manières différentes qu'il est bien rare que l'on n'obtienne pas, en même temps, plusieurs isomères, surtout si on s'adresse à des alcaloïdes plus compliqués que la pipéridine.

Un cas assez rare est celui où l'azote fait partie d'un double noyau, comme cela a été observé dans la quinine et la lupinine. La réaction d'Hofmann se passe alors d'une façon tout à fait anormale parce que, deux fois en suivant, il se fait une base tertiaire.

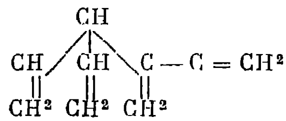
La lupinine, par exemple, a le schéma suivant :



Le premier effet de l'action de l'iodure de méthyle est de couper l'un des noyaux, et l'on revient au cas de la pipéridine :



On arrive finalement à un carbone possédant le schéma suivant :



On voit immédiatement que, suivant la place des doubles liaisons, on peut avoir beaucoup d'isomères.

Hofmann n'a pas trouvé la véritable explication de sa réaction ; c'est Ladenburg qui en a donné la théorie exacte. Mais on ne peut entrer dans le détail de toutes les discussions qui ont eu lieu à ce sujet.

Voici comment on opère :

On fait agir d'abord dans un tube à essai sur l'alcaloïde de l'iodure de méthyle dissous dans une très petite quantité d'alcool méthylique ; on peut se rendre compte ainsi de l'énergie de la réaction. Parfois elle est vive et il est nécessaire, lorsqu'on opère sur de plus grandes quantités de substance, de diluer la liqueur. Rarement il est nécessaire de chauffer, et presque toujours l'iodure se sépare cristallisé. La réaction est terminée quand le liquide est neutre.

Après avoir séparé l'iodure, on le dissout dans l'eau et on agite la solution avec de l'oxyde d'argent humide en léger excès. On filtre et on évapore dans le vide au bain-marie. Il passe de l'eau, puis, quand plus rien ne distille, on chauffe au bain d'huile. Brusquement l'hydrate se décompose, de l'eau distille, puis la base. La distillation de la solution aqueuse est accompagnée d'une grande quantité de mousse qui gêne énormément ; on peut remédier à cet inconvénient en faisant arriver à la surface du liquide des vapeurs d'éther.

La base obtenue est de nouveau traitée par de l'iodure de méthyle, par de l'oxyde d'argent, etc.

Comme nous l'indiquions tout à l'heure, la dernière distillation se fait parfois sur de la potasse. On recueille la triméthylamine dans une solution d'acide chlorhydrique.

QUATORZIÈME LEÇON

GÉNÉRALITÉS SUR LES PRODUITS PHARMACEUTIQUES

Au courant de ces leçons, nous avons donné quelques notions précises sur la plupart des groupes de médicaments, mais un certain nombre d'entre eux n'y ont pas trouvé place (médicaments iodés, argentiques, dérivés du tanin, anthelminthiques, etc...), soit parce qu'ils ne comprennent pas des exemples suffisamment nombreux pour faire l'objet de chapitres spéciaux; soit parce qu'il n'a pas été possible d'établir pour eux un rapport étroit entre leur constitution et leur action; soit parce que les travaux chimiques qui ont conduit à leur obtention ne nous paraissent pas avoir un intérêt scientifique suffisant; soit enfin parce que les détails de leur préparation n'entrent pas dans le cadre que nous nous étions tracé.

Pour combler cette lacune, nous nous proposons, dans cette courte leçon, de condenser dans une sorte de synthèse les connaissances essentielles que nous possédons sur les médicaments, et les relations qui peuvent exister entre leur constitution et leur action physiologique.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Peu à peu un certain nombre de faits précis se dégagent d'un formidable amas d'observations contradictoires dont le simple exposé remplit un volumineux ouvrage (*Arzneimittel Synthese* de Franke). Nous ne donnerons naturellement que les principaux d'entre eux.

I. Les *carbures* à chaîne ouverte sont moins toxiques que les

carbures benzéniques et que les carbures hydroaromatiques (cyclohexane), ces derniers étant eux-mêmes moins toxiques que le benzène et ses homologues.

II. Dans la série acyclique, les substances qui possèdent une chaîne non saturée sont plus actives que celles qui sont saturées.

Ex. : Alcool allylique comparé à l'alcool propylique.
Acroléine comparée à la propaldéhyde.

Toutefois c'est tout le contraire quand la substance est une amine, et cette différence est particulièrement accentuée lorsqu'il s'agit de bases cycliques.

L'allylamine est moins toxique que la propylamine, la pyridine que la pipéridine la naphtylamine que l'hydronaphtylamine.

III. Mais nous voyons déjà d'autres facteurs intervenir, que nous rencontrons plus loin, en particulier la place occupée par une fonction éthylénique par rapport aux autres fonctions ou au noyau : la méthylvinylamine l'emporte en toxicité sur l'allylamine, le safrol sur l'isosafrol.

L'influence des doubles liaisons est donc bien relative et il faut tenir compte de leur position, en se rappelant toutefois que les dérivés de l'alcool vinylique $CH^2 = CHOH$ sont particulièrement actifs.

IV. Certaines fonctions très toxiques (nitrile — fonction nitrée) n'entrent qu'exceptionnellement (acide cyanhydrique, trinitroglycérine) dans la composition des médicaments. Pour ce qui est des fonctions autres que les deux que nous venons de citer, on peut, sauf exception, les ranger dans l'ordre décroissant suivant :

Lactones de la série aromatique (cantharidine).
Aldéhydes — cétones.
Amines — bases hétérocycliques.
Alcools — phénols.
Éthers sels.
Acides.

Nous mettons à part les alcaloïdes, car on ne peut leur appliquer aucune règle. Pourquoi l'arécoline, par exemple, qui est un éther d'acide aminé, est-elle beaucoup plus toxique que l'éther

méthylique de l'ecgonine? Pourquoi la quinine, qui possède un noyau quinoléique, un double noyau pipéridinique, et une chaîne latérale éthylénique, est-elle si peu toxique? Nous sommes loin de le savoir.

V. La fonction acide ajoutée à n'importe quel noyau en diminue considérablement l'action physiologique.

Ex. : Éthylamine — glycocolle.
Tropine — ecgonine.
Benzène — acide benzoïque.
Phénol — acide salicylique.

VI. Il suffit d'éthérifier la fonction acide pour rendre à la molécule tout ou partie de son activité... mais pas toujours dans le même sens.

VII. L'alcoylation des phénols diminue la toxicité dans certains cas.

Ex. : Phénol — anisol.
Pyrocatéchine — gayacol.

Elle l'augmente dans d'autres.

VIII. L'alcoylation des amines augmente généralement la toxicité. Cela est particulièrement frappant dans le domaine de l'atoxyl et de ses dérivés (influence dysthérapeutique du méthyle) (Ehrlich).

IX. L'acylation d'une fonction aminée diminue considérablement la toxicité de l'amine (on a surtout étudié l'acétylation).

Ex. : Aniline, acétanilide. — Phénétidine et phénacétine.

X. L'acylation d'un fonction alcoolique augmente au contraire l'activité thérapeutique d'une molécule ou en modifie parfois complètement le sens, surtout quand la molécule contient une fonction aminée.

Ex. : Cocaïne et éther méthylique de l'ecgonine.
Tropacocaïne et pseudotropine.
Aspirine et acide salicylique.
Acétylcholine et choline.

Quelques acides paraissent jouer un rôle spécifique :

L'acide benzoïque dans les anesthésiques locaux.

L'acide valérianique dans les sédatifs.

L'acide acétique dans tous les autres cas où il s'agit surtout de renforcer une action déjà existante ou de diminuer la toxicité.

Un cas particulier d'acylation est fourni par les uréthanes (éthers carbamiques) qui sont toutes des hypnotiques plus ou moins actifs.

XI. Il n'y a rien de précis quant à l'influence du poids moléculaire. Dans la série grasse, où les subtances non aminées sont presque toutes des hypnotiques, l'activité croît avec le poids moléculaire jusqu'au voisinage du terme en C^6.

XII. La ramification des chaînes augmente le pouvoir hypnotique des amides, des urées des alcools, etc., de la série grasse.

Le maximum d'action semble atteint quand la molécule possède les groupes :

$$\begin{matrix} C^2H^5 \searrow \\ \quad C \\ C^2H^5 \nearrow \end{matrix} \quad \text{ou} \quad \begin{matrix} C^3H^7 \searrow \\ \quad C \\ C^3H^7 \nearrow \end{matrix}$$

Toutefois, dans les uréthanes des alcools secondaires qui ont été fort étudiées, le noyau :

$$\begin{matrix} C^3H^7 \searrow \\ \quad C \\ CH^3 \nearrow \end{matrix}$$

semble être plus actif que :

$$(C^2H^5)^2C$$

Un cas typique, où l'influence du poids moléculaire se fait sentir d'un manière frappante, est celui des éthers de la choline. A partir du terme où l'acide éthérifiant est en C^{15} apparaît l'action hémolytique qui augmente jusqu'au terme en C^{17}, de telle sorte que la stéarylcholine peut être rangée parmi les hémolytiques les plus puissants (Delezenne, Fourneau).

XIII. L'influence de la position des fonctions peut être très grande, mais il n'y a pas de règles précises.

Dans la série aromatique la position para rend le noyau plus toxique quand il s'agit des nitrophénols, mais l'orthonitrobenzaldéhyde est plus toxique que la para ; il en est de même pour les phénétidines et les phénylènediamines.

Dans les amines arylaliphatiques, dont le type est la benzylamine, la position β par rapport au noyau est d'une importance particulière. Nous avons vu en effet que tous les dérivés de la

phényl β-éthylamine étaient des sympathomimétiques à la condition que la fonction aminée γ fût secondaire ou primaire. C'est à la série de la phényl β-éthylamine qu'appartiennent la tyramine et l'adrénaline.

Mais non seulement les isoméries de position et les isoméries optiques ont une influence, mais les isoméries stéréochimiques, ainsi qu'on peut le constater quand on compare les dérivés de la tropine à ceux de la pseudotropine. Notons aussi la différence si typique entre l'adrénaline gauche et l'adrénaline droite, l'influence des positions sur le goût des acides aminés, des sucres, etc...

XIV. D'une façon générale, les dérivés du méthane sont hypnotiques, ceux du benzène antipyrétiques.

XV. La plus grande partie des effets des corps chimiques est déterminée par leur réaction vis-à-vis du tournesol. L'origine de la chimiothérapie doit être cherchée dans les beaux travaux d'Ehrlich sur la fixation des matières colorantes acides ou basiques par la cellule nerveuse.

XVI. Les quelques faits qui paraissent bien établis en ce qui concerne l'influence de la constitution chimique sur l'action physiologique sont les suivants :

La benzoylation des aminoalcools donne toujours naissance à des anesthésiques locaux.

Influence de la position β dans les bases arylaliphatiques (phényl β-éthylamine).

Tous les ammoniums quaternaires sont des curarisants.

Le caractère « hypnotique » du groupe éthyl, et particulièrement du groupe diéthylcarboné (véronal, sulfonal, adaline, etc...).

La désintoxication par l'introduction d'une fonction acide.

La désintoxication des amines par l'acylation.

ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS PAR L'ORGANISME

Les phénomènes qui se passent dans l'organisme sont exactement les mêmes que ceux que nous pouvons réaliser au laboratoire, avec cette différence que dans la cellule animale, grâce à la multiplicité des actions diastasiques aidées par des conditions

physiques (forte pression osmotique) que nous connaissons mal, les réactions sont infiniment plus fines, plus variées, plus inattendues que dans nos ballons et nos cornues.

Toutefois, tout se traduit par des oxydations, des réductions, des condensations, avec ou sans élimination d'eau.

Oxydation. — L'oxydation des acides gras semble se porter sur le carbone placé en β par rapport au carboxyle et se manifeste d'abord par la création d'une fonction alcoolique, puis par celle d'une fonction acétonique ; enfin, par la rupture de la chaîne en β avec formation d'une fonction acide. L'oxydation d'un acide gras se traduit donc toujours par l'élimination de deux atomes de carbone à la fois.

Par contre, les acides aminés sont souvent oxydés à l'état d'acides cétoniques α avec départ de NH^2, et la réduction postérieure des acides cétoniques fournit les acides alcools. Dans tous les cas, l'oxydation complète des acides aminés conduit aux acides contenant un carbone de moins que les acides primitifs. Parfois, l'oxydation est plus compliquée, comme dans le cas du glycocolle et de l'alanine qui sont transformés en urée.

Si, dans la fonction aminée, on introduit un reste alcoylé, la stabilité de l'acide aminé est presque absolue (sarcosine) ou tout au moins fortement augmentée. Il en est de même quand la fonction aminée est neutralisée par un reste acide (benzoïque).

On note également de notables différences selon la position du reste aminé, suivant que l'organisme qui détruit l'acide est une levure, une bactérie, un mammifère, etc.

Les alcools primaires et secondaires sont facilement oxydés, mais non les alcools tertiaires, ni les alcools halogénés. L'isopral et l'alcool trichloroéthylique sont éliminés tel quels, combinés à l'acide glycuronique.

Parmi les cétones, les unes traversent l'organisme en forte proportion sans être touchées (méthyléthylcétone) ; d'autres, telle la diéthylcétone, sont entièrement brûlées.

Le noyau des dérivés cycliques est généralement stable, mais les chaînes latérales subissent le même sort que dans la série grasse. Toutefois, si le noyau n'est pas entièrement brûlé, il peut

être modifié : une des plus intéressantes parmi ces modifications est la transformation de l'aniline en paraaminophénol.

Parmi les acides, quelques-uns, tel le phényléthanoloïque (phénylglycolique), qui pourraient sembler très fragiles, sont au contraire très résistants. Les acides à chaîne latérale longue subissent, comme dans la série grasse, l'oxydation β.

Les acides non saturés, tels que l'acide cinnamique, donnent l'acide hippurique en passant par l'acide benzoïque.

Les amines sont difficilement attaquées et passent le plus souvent inaltérées.

Les acides aminés qui possèdent NH^2 en β sont complètement détruits, par exemple la *phénylalanine*, la tyrosine.

Ce qui est intéressant c'est que la substitution ortho dans la phénylalanine (au lieu de para) diminue l'oxydabilité ; le chlore agit de même, la chlorophénylalanine est peu attaquée. La substitution méthylée dans le noyau n'a pas d'influence.

Le benzol est en partie oxydé, et l'organisme s'habitue à l'oxyder.

En somme, il y a des parties de l'organisme où les oxydations sont énergiques, et c'est la constitution des substances qui les dirige vers ces centres d'oxydation ou les en éloigne. Mais aussi, les oxydations se faisant le plus souvent suivant un processus bien déterminé et attaquant les molécules toujours au même endroit, quand cet endroit est substitué, l'oxydation n'a pas lieu.

Réduction. — Un cas bien connu de réduction dans l'organisme est fourni par l'acide picrique qui est réduit à l'état d'acide picramique (dinitroaminophénol). Un autre cas est la réduction de matières colorantes à l'état de leucobases et la localisation de ces phénomènes de réduction dans certaines cellules de l'organisme. Sous l'influence des hypnotiques, cette réduction est empêchée.

Le chloral donne l'alcool correspondant. D'après Ehrlich, les acides arsiniques tels que l'atoxyl n'agissent que sous la forme réduite, soit oxyde d'arsine, soit arsénobenzol.

Elimination. — L'élimination des substances introduites dans l'organisme, qu'elles aient été oxydées ou réduites, se fait le plus

souvent par l'intermédiaire de complexes dont les plus connus sont ceux de l'*acide glycuronique* $CHO\,(CHOH)^4CO^2H$, du *glycocolle* (acide hippurique), de l'*acide sulfurique* (*éthers sulfoniques*). En principe, l'organisme se débarrasse des substances étrangères en y fixant une fonction acide, de façon à les chasser sous forme de sels alcalins. Mais il y a bien d'autres moyens de désintoxication dont un exemple typique est la transformation des nitriles en sulfocyanate (s'opérant vraisemblablement aux dépens de la *cystine*). M. Chelles vient de montrer que c'est sous forme de sulfocyanures que s'éliminait l'acide cyanhydrique.

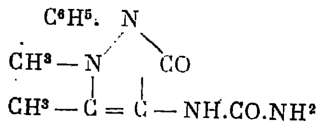
Citons d'autres exemples :

Le phénol s'élimine à l'état d'éther sulfonique $C^6H^5OSO^3K$; l'acide benzoïque à l'état d'acide hippurique.

La vanilline à l'état de combinaison glycuronique de l'acide correspondant :

$$C^6H^3(OCH^3)\,(CO^2H)\,CH^2\,(CHOH)^2 - \underbrace{CH - CHOH}_{O} - CO^2H$$

Le pyramidon, en partie à l'état d'acide rubazonique et est, par conséquent, déméthylé; en partie à l'état d'antipyrylurée :



L'antipyrine, à l'état de dérivé glycuronique et parfois d'oxyantipyrine ; le chloral, les alcools tertiaires à l'état de combinaison glycuronique.

Bien d'autres moyens sont à la disposition de l'organisme pour se débarrasser de substances étrangères, mais nous en avons assez dit pour donner une idée suffisante des principales formes d'élimination.

II. — TRAVAUX PRATIQUES

MONTAGE DES APPAREILS. — CONSEILS AUX DÉBUTANTS

Presque toutes les opérations de la chimie organique, dans tous les cas celles qui sont décrites dans cet ouvrage, peuvent être effectuées dans des appareils très simples, presque toujours les mêmes. Pour ne pas avoir à les décrire chaque fois, nous en donnerons ici une description succincte.

Les principales opérations de la chimie organique sont :

La distillation *per descensum* ;

La distillation *per ascensum*, c'est-à-dire avec reflux des vapeurs condensées.

Ensuite, nous avons les opérations qui nécessitent une agitation plus ou moins violente, le chauffage sous pression (tubes scellés et autoclaves) et quelques autres de moindre importance.

Distillation per descensum. — Trois cas sont à considérer : 1° il s'agit de séparer un liquide d'un solide qui s'y trouve dissous ; 2° il s'agit de séparer deux liquides ou plusieurs de points d'ébullition différents ; 3° ces deux opérations doivent être faites sous pression réduite.

1° Les trois éléments qui constituent l'appareil distillatoire sont : le ballon, le réfrigérant, le récipient pour recevoir le liquide distillé.

Le ballon est réuni au réfrigérant par un tube en verre recourbé fixé au ballon et au réfrigérant par des bouchons de caoutchouc ou de liège.

Le réfrigérant est relié au récipient destiné à recevoir le liquide

Rien de particulier à dire sur le ballon, sinon qu'on doit le choisir avec soin. L'ouverture du col doit être bien ronde. En donnant des petits coups d'ongle sur le verre on constatera qu'il est homogène comme épaisseur.

Tube de verre. — La courbure du verre doit être très régulière; les extrémités libres doivent avoir leurs bords fondus au chalumeau (1).

Bouchon de liège. — On prend un bon bouchon et on le choisit assez grand pour qu'il ne pénètre qu'au quart environ dans le ballon. On perce le trou alternativement par les deux faces du bouchon de façon à ce que les deux ouvertures se rejoignent au centre (2). Rien n'est désagréable, pour un chimiste soigneux, que de voir un tube de verre traverser un bouchon tout de travers. Le trou doit être très régulier; on le fera d'abord un peu plus étroit qu'il ne faut et on l'agrandira progressivement avec une lime ronde. Le tube de verre doit traverser le bouchon à frottement dur.

Réfrigérant. — Pour les liquides plus volatils que l'eau, on utilise maintenant beaucoup les réfrigérants dits de Vigreux, à pointes rentrantes, ou les réfrigérants à double circulation d'eau. Le tube du réfrigérant doit suivre exactement la ligne du tube de verre qui y pénètre. Il y a une esthétique en chimie. Il faut toujours se préoccuper du montage soigneux et *élégant* des appareils et y consacrer le temps nécessaire ; on le retrouve toujours.

A la suite du réfrigérant on fixe une allonge recourbée qu'on fait déboucher dans un flacon par un bouchon à deux trous. Par le deuxième trou passe un tube de verre recourbé auquel est ajusté un tube de caoutchouc dont l'extrémité libre pend un peu au-dessous du niveau de la table ; de cette façon — à moins que le ballon ne se brise — il n'y aucun danger d'incendie quand, par exemple, on distille un liquide très inflammable (fig. 1).

(1) On trouvera les conseils les plus précieux et une description parfaite du travail du verre dans l'intéressant petit ouvrage de Vigreux, l'inventeur du réfrigérant bien connu qui porte son nom.

(2) On trouve maintenant dans le commerce des perce-bouchons emboîtés les uns dans les autres, qui s'adaptent à peu près à tous les diamètres de tubes de verre.

Ce n'est que quand l'appareil est bien monté qu'on introduit dans le ballon le liquide à distiller, en même temps que quelques

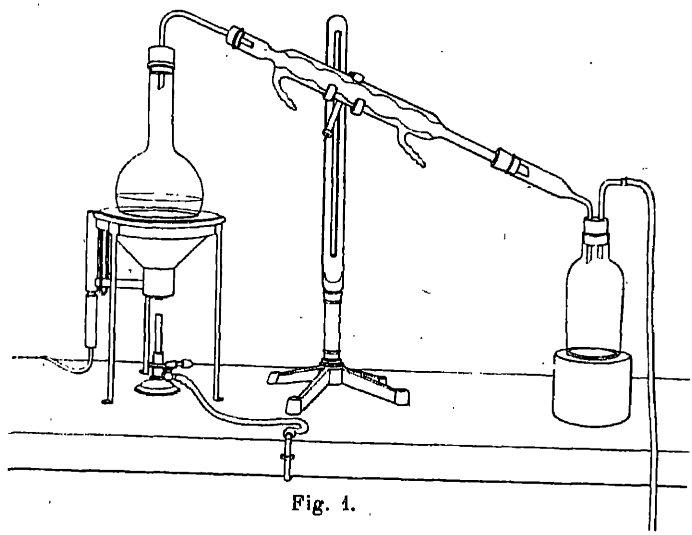


Fig. 1.

fragments de terre poreuse, de brique ou qu'un petit morceau de bois.

2° **Distillation fractionnée.** — Il ne peut s'agir ici de donner les

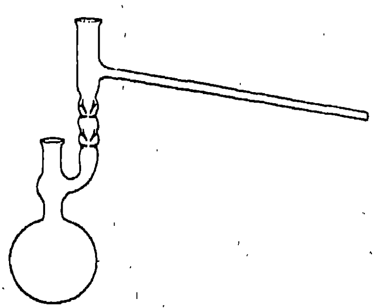


Fig. 2.

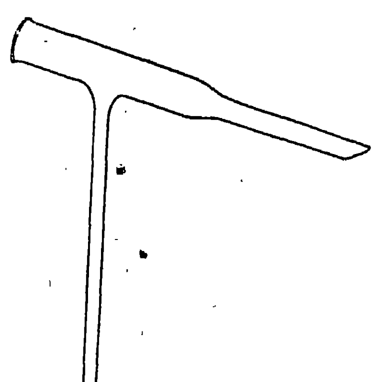


Fig. 3.

règles de la distillation fractionnée. On emploie généralement des ballons spéciaux à tubulure latérale (fig. 2).

En principe, l'appareil est monté comme le précédent (fig. 1) et la figure dispense de longues descriptions. Au-dessus de 140°, il

est prudent de remplacer le réfrigérant par un tube large à parois minces. Le chauffage du liquide à distiller doit être progressif si on ne se sert pas de bain d'huile. On doit, au début du chauffage, essuyer de temps en temps le ballon avec un peu de papier à filtrer pour enlever la buée produite par le gaz. Il ne faut pas oublier de tarer les flacons où on recueille les liquides distillés. A la place des ballons à fractionner qui sont d'un prix élevé, on peut se servir de tubes à distiller représentés par la figure 3. ou de tubes à pointes dits « tubes Vigreux ».

3° **Distillation dans le vide** (fig. 4). — L'appareil le plus simple

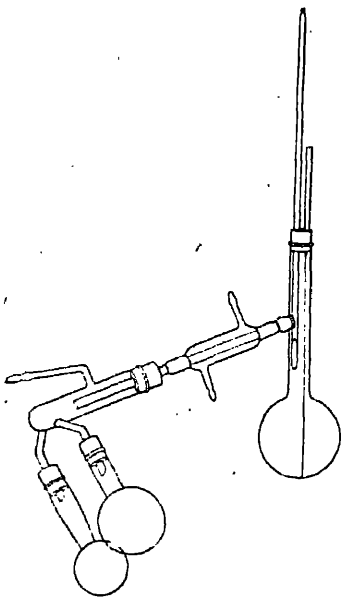


Fig. 4.

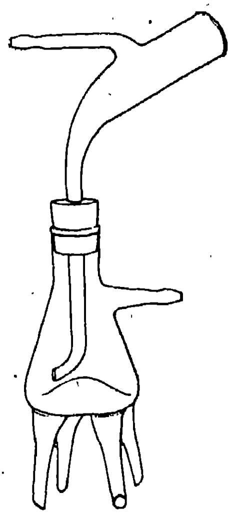


Fig. 5.

est constitué par deux ballons à fractionner, la tubulure de l'un pénétrant dans le col de l'autre. La précaution essentielle est l'étanchéité absolue de l'appareil. Pendant l'ébullition, il faut faire pénétrer dans le liquide à distiller une petite quantité d'air par le moyen d'un tube de verre terminé par une pointe très fine. Le ballon est chauffé soit au bain d'huile soit à la main ; dans ce dernier cas on promène la flamme autour du ballon vers la région médiane, mais jamais on ne chauffe sous le ballon.

Quand il s'agit de séparer plusieurs fractions sans interrompre le vide, on peut employer des appareils dont il existe beaucoup de modèles, par exemple celui figuré en 5 et le tube de G. Bertrand.

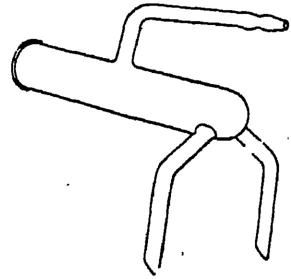


Fig. 6.

S'il s'agit de séparer seulement deux liquides, un appareil commode est le tube représenté en 4.

Distillation per ascensum ou à reflux (fig. 7). — Dans la distillation à reflux, les vapeurs provenant d'un liquide chauffé à l'ébullition sont condensées dans un réfrigérant placé au-dessus des ballons et refluent constamment dans ces derniers. C'est certainement l'appa-

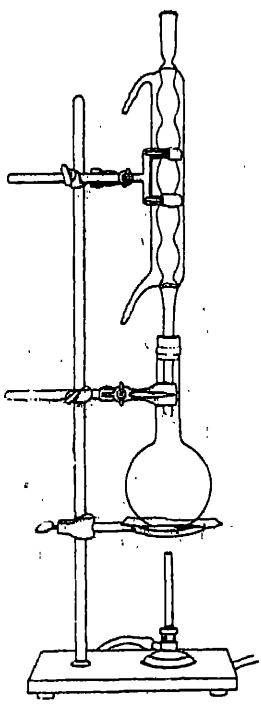


Fig. 7.

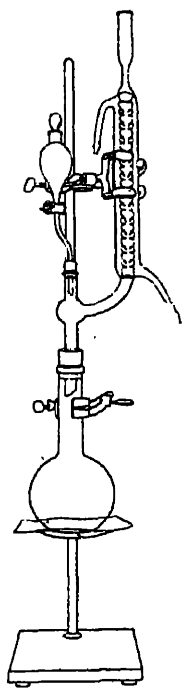


Fig. 8.

reil le plus employé dans les travaux de chimie organique.

On peut avoir à introduire un liquide ou un gaz pendant la distillation à reflux et, dans ce cas, le bouchon que traverse le

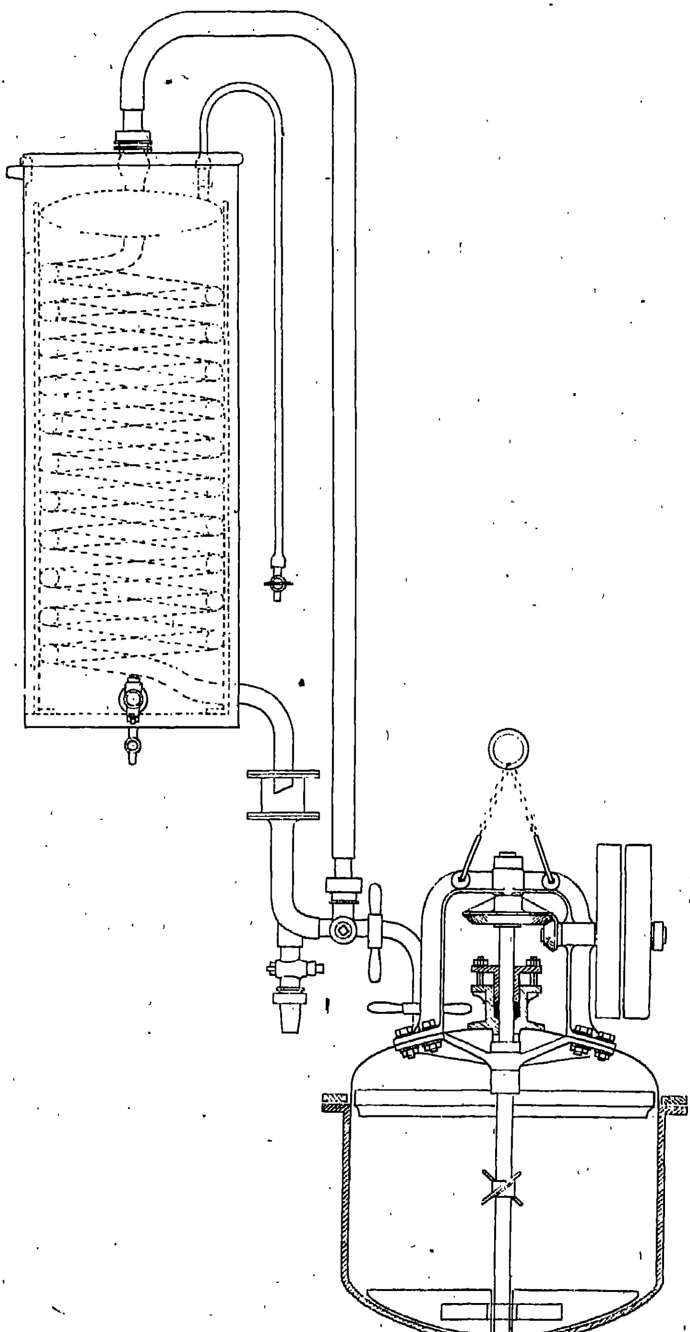


Fig. 9. — (Modèle Deroy).

réfrigérant est percé d'un deuxième trou par où on introduit un tube de verre ou une ampoule à brome ; ou mieux on se sert d'un modèle spécial de réfrigérant.

L'appareil figuré en 8 est un appareil très général qui permet de faire la plus grande partie des opérations de chimie organique.

Dans l'industrie, on combine des appareils qui rendent possible l'agitation du liquide, l'introduction de liquides ou de solides, la distillation à reflux et, par le même réfrigérant, la distillation *per descensum* (fig. 9).

La distillation à reflux permet l'extraction des principes actifs de poudres, de plantes ou d'organes animaux. Pour réaliser cette extraction, on intercale, entre le réfrigérant et le ballon, un cylindre d'un modèle spécial (Soxhlet, Vigreux) dans lequel on tasse la poudre à extraire. Les vapeurs sortant du ballon se condensent dans le réfrigérant ; le liquide condensé tombe sur la poudre et, par l'intermédiaire d'un siphon, revient dans le ballon quand il a amorcé le siphon (fig. 10).

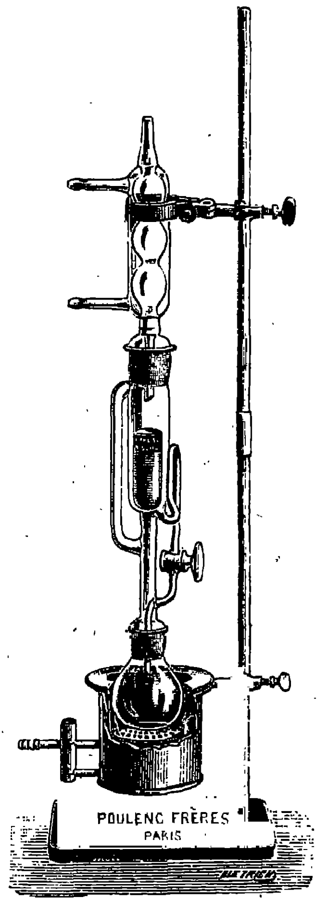


Fig. 10.

Distillation à la vapeur d'eau. — Pour séparer d'un mélange une substance pure, on met souvent à profit la propriété qu'ont certaines combinaisons d'être entraînées par la vapeur d'eau (orthonitrophénol). La figure montre le dispositif employé : le ballon doit être fortement incliné de façon à ce que les particules de liquide agitées par le courant de vapeur d'eau ne pénètrent pas dans le réfrigérant (fig. 11).

Pour des substances difficilement entraînables, on surchauffe la vapeur au moyen d'un serpentin de cuivre.

Purification de substances solides. — La distillation étant la méthode de choix pour purifier des substances volatiles, la cris-

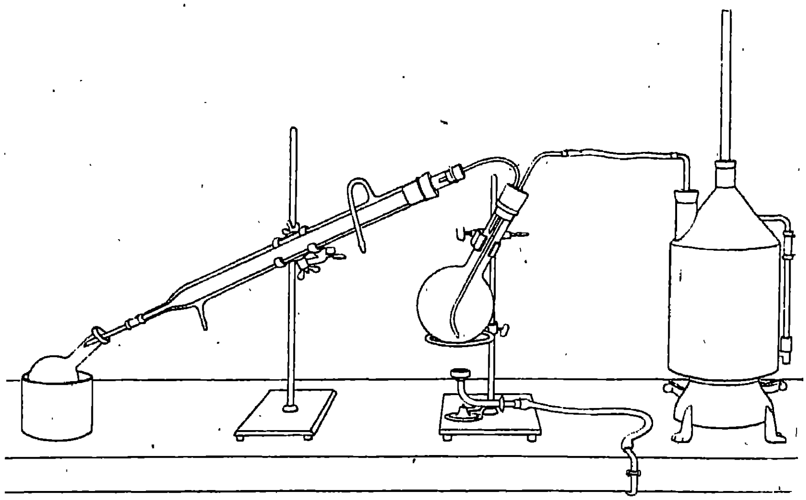


Fig. 11.

tallisation sert surtout pour séparer des substances solides les unes des autres et les obtenir à l'état de pureté.

Voici comment on opère :

Dans de petits tubes à essai on distribue par portions d'environ 0,05 à 0,10 la substance à purifier, puis on essaie sa solubilité dans divers dissolvants en ayant soin de n'introduire dans les tubes que quelques gouttes à la fois du dissolvant choisi. Avec un agitateur on triture d'abord la substance dans le liquide, sans chauffer ce dernier. Si elle ne se dissout pas à froid, on chauffe légèrement ; si elle ne se dissout pas encore complètement, on ajoute progressivement une quantité suffisante de solvant, à la condition toutefois qu'on ait constaté une dissolution plus ou moins accentuée. Quand tous les tubes à essai sont refroidis, on note ceux où la cristallisation est la plus abondante, où, à la loupe, les cristaux paraissent le plus homogènes, et on choisit, pour purifier la totalité de la substance, le solvant qui réunit les meilleures qualités.

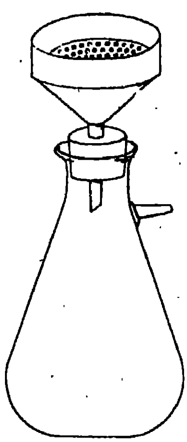


Fig. 12.

Autant que possible, on évite les mélanges de solvants ; toutefois, il peut se faire que l'on ne puisse avoir de beaux cristaux ou une précipitation quelconque que dans des mélanges.

Quand les cristaux sont séparés et ne paraissent plus augmenter, on les essore à l'aide de trompes à vide (1) sur des filtres spéciaux cylindriques, dits filtres de Buchner (fig. 12), puis on les lave avec de petites quantités de solvant.

Point de fusion. — Il y a beaucoup de dispositifs permettant

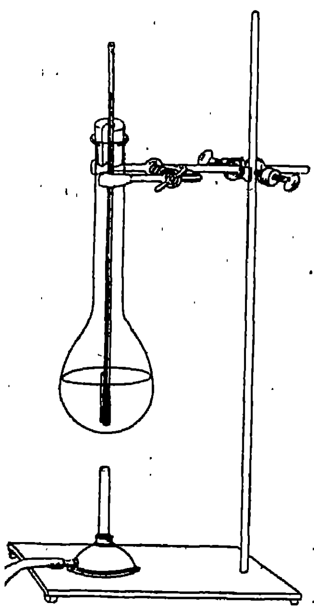


Fig. 13.

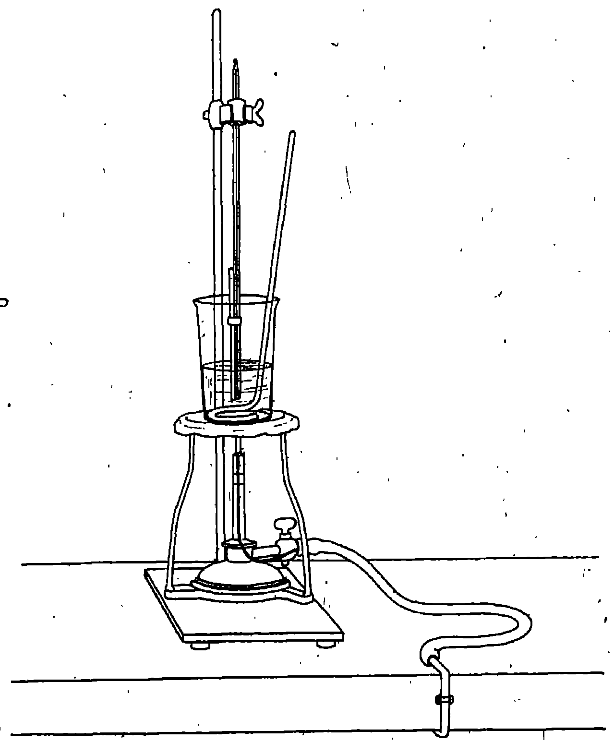


Fig. 14.

de prendre des points de fusion. Les figures 13 et 14 montrent les plus simples de tous.

Quand la substance est fondue, on laisse baisser un peu la température (de 2 à 3 degrés) et on introduit dans le bain un autre tube capillaire contenant une petite quantité du produit à essayer, puis on réchauffe. Cette précaution a pour but d'éviter les erreurs

(1) La plus puissante des trompes à vide en verre est probablement la trompe de Villiers.

dues à ce fait que beaucoup de corps, trop longtemps chauffés, fondent plus bas qu'ils ne devraient. — Pour les substances à point de fusion élevé ou pour les déterminations en série on emploie le bloc Maquenne.

Agitation. — On peut avoir à agiter un ballon pendant une réaction qui s'y passe. L'appareil le mieux conçu pour ce genre d'opération est l'agitateur de Grignard, surtout utile pour les organo-magnésiens (fig. 15).

Pour agiter les flacons il y a surtout deux modèles : le modèle d'agitation par va-et-vient dans un plan horizontal (fig. 16) et le modèle par agitation rotative dans un plan vertical (fig. 17).

Enfin, et c'est le cas le plus général, on peut avoir à agiter un

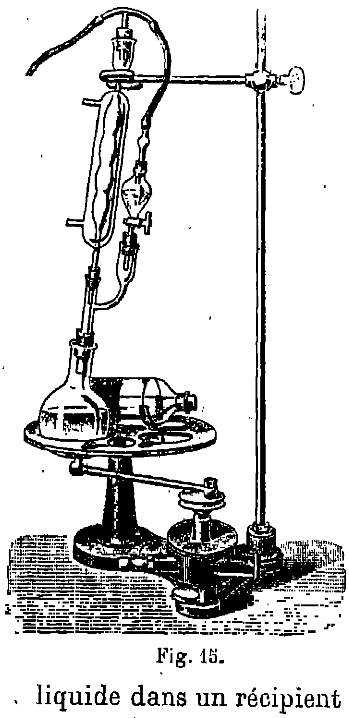


Fig. 15.

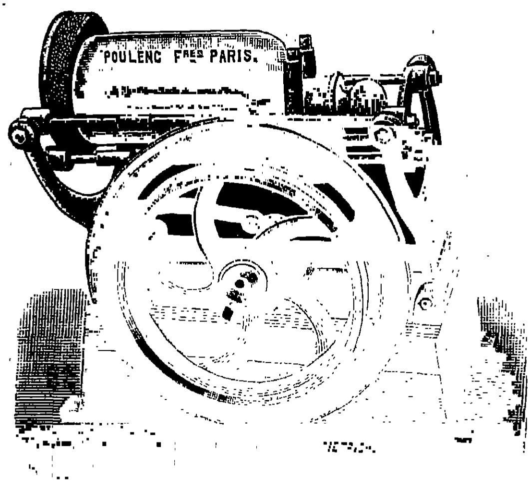


Fig. 16.

liquide dans un récipient restant fixe, par exemple un bocal, un vase à précipités.

Deux cas sont à envisager : le système est ouvert, le système est fermé.

Le premier système est représenté par afiguré 18 qui dispense de description : le moteur peut être une turbine à eau, un moteur électrique.

Le deuxième est possible à l'aide :

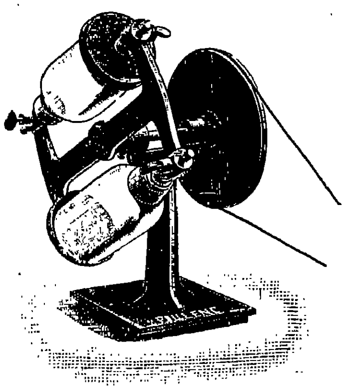


Fig. 17.

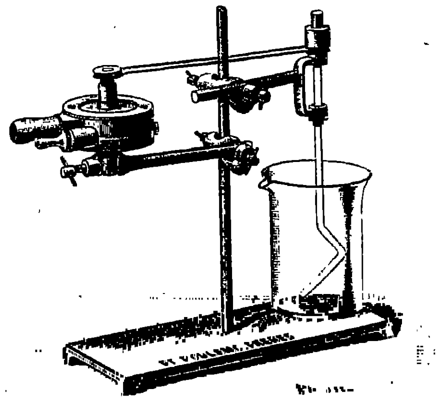


Fig. 18.

1° d'un presse-étoupe d'un emploi général dans l'industrie et dont la figure 19 montre un modèle de laboratoire ;

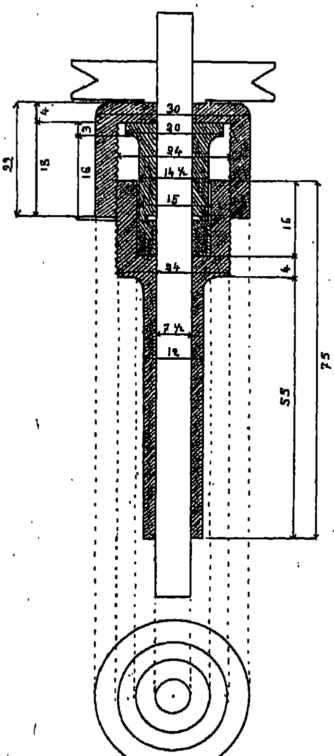


Fig. 19.

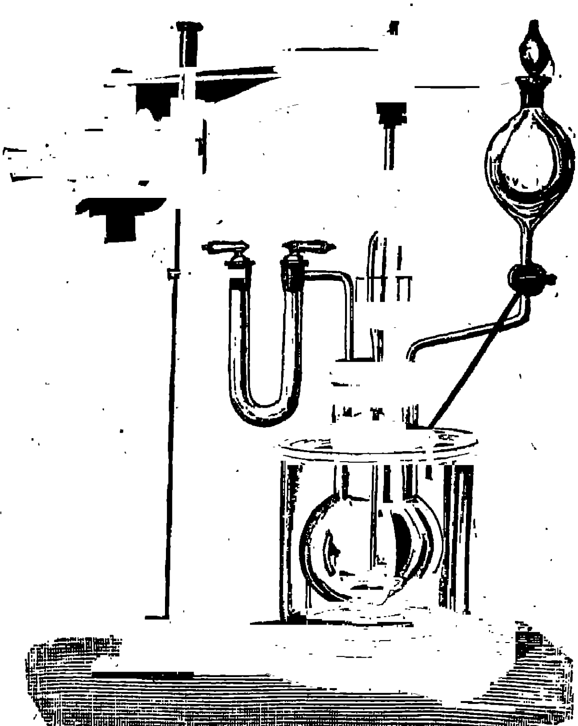


Fig. 20.

2° de joints au mercure (modèle Freundler) (fig. 20).

Tels sont les principaux dispositifs employés dans les travaux de chimie organique. Il va sans dire qu'ils peuvent être variés à l'infini.

Conseils aux débutants.

I. Pour réaliser n'importe quelle opération de la chimie organique, la marche à suivre est la suivante :

1° Ecrire la formule de réaction et calculer la quantité des produits à mettre en œuvre.

2° Monter les appareils.

3° Peser ou mesurer les produits.

Nous n'insisterons pas sur le premier point, sauf pour dire que, d'habitude, on emploie un excès de l'un ou de l'autre réactif. Par exemple, pour augmenter les rendements d'une éthérification, on peut augmenter la quantité d'acide ou d'alcool ; c'est généralement le prix des réactifs qui intervient ici.

Le deuxième point vient d'être longuement développé.

Reste le troisième point.

On ne saurait trop appuyer sur l'importance des soins à donner aux pesées et aux instruments qui y servent, ainsi qu'aux instruments de mesure en général.

Il sera utile de placer en évidence auprès des balances les préceptes suivants :

1° Ne jamais peser directement sur les plateaux de la balance, mais interposer entre la substance et le plateau soit une feuille de papier, soit un récipient quelconque.

2° Remettre les poids à leur place.

3° Maintenir la balance et son voisinage dans un état rigoureux de propreté.

Pour les produits et réactifs, voici les règles à exposer aux yeux des travailleurs :

1° Remettre les réactifs et produits à leur place après avoir bien essuyé le contenant.

2° Boucher les récipients qui les contiennent.

3° Ne pas ranger un récipient à réactif ou à produits quand il est vide sans l'avoir signalé au garçon de laboratoire ou sans l'avoir rempli soi-même.

*
* *

II. Ordre, propreté, patience, telles doivent être les qualités principales du chimiste, du moins celles qu'il peut acquérir.

Consacrer tous les soirs, avant de quitter le laboratoire, une demi-heure et même davantage au nettoyage de sa place, au rangement des réactifs, à mettre au net le cahier de laboratoire, à étiqueter les produits qu'on a préparés, etc.

Ne rien jeter par terre ni papiers, ni bouts d'allumettes, ni liquides d'aucune sorte. Ne gaspiller ni le gaz, ni l'eau.

Tenir le laboratoire comme un salon.

M. Moissan, un des plus habiles expérimentateurs qui aient jamais existé, disait que l'idéal, pour un chimiste, serait de pouvoir, sans se salir, travailler en habit, en cravate blanche, en escarpins vernis, sur un parquet ciré.

*
* *

III. L'accident le plus à craindre dans les laboratoires est l'incendie qui peut être provoqué par du sodium, un liquide inflammable, le gaz d'éclairage, etc.

Depuis que le phosphore blanc n'est presque plus employé, le sodium est la substance la plus dangereuse à manier dans les laboratoires (1). Il faut conserver les débris de sodium dans du pétrole ou dans une boîte en fer-blanc (pas trop bien fermée) dûment étiquetée et de temps en temps, quand on a accumulé ainsi 40 à 50 grammes de métal, on le projette par petites portions dans des résidus d'alcool, placés dans une capsule. Le sodium se dissout sans produire ni flamme ni explosion.

Eviter de chauffer *sur un bain-marie* un ballon contenant du sodium en réaction ; prendre soin que la place où l'on travaille soit bien sèche. Si, malgré les précautions prises, un morceau de sodium s'enflamme, jeter du sable dessus, écarter rapidement les liquides inflammables, et s'éloigner de quelques pas pour éviter les projections.

Contre les autres accidents ou incendies, chaque laboratoire

(1) Il faut y ajouter maintenant l'amidure de sodium.

a ses règles, dépendant de la disposition des lieux. La première précaution à prendre dans tous les cas, c'est de fermez le gaz.

Suivant la nature de l'incendie, on l'asperge d'eau ou de sable (dont il faut toujours de grandes provisions à portée de la main, avec une pelle pour le prendre).

Quelques opérations de chimie sont particulièrement dangereuses : les nitrations, la préparation de l'hydrogène, de l'oxygène, le chauffage en autoclave, le travail avec certains gaz, etc., et on ne peut toujours, quelques précautions que l'on prenne, éviter les accidents. Dans tous les cas, avec les *débutants*, une surveillance constante est à exercer.

PRÉPARATION DU GAYACOL

Nitration. — Méthylation. — Réduction. — Diazotation.

1. — **Nitrophénol.**
2. — **Préparation de CH^3I.**
3. — **Nitroanisol par CH^3I ou $SO^4(CH^3)^2$.**
4. — **O-Anisidine.**
5. — **Gayacol.**
6. — **Carbonate de gayacol.**
7. — **Sulfogayacolate de potassium.**

1. — Ortho et paranitrophénols.

Produits :

		Grammes.
A	Acide nitrique (densité : 1,34)	160
	Eau	120

		Grammes.
B	Phénol fondu	80
	Eau	10

Manipulation. — Refroidir à 5° par de l'eau glacée la solution A placée dans un ballon de un litre. Ajouter peu à peu le mélange homogène B. Durée de l'introduction : trois quarts d'heure ; coloration brun foncé ; température : 5° à 15°.

Abandonner trois heures en agitant de temps en temps ; verser dans un demi-litre d'eau glacée. Décanter la couche supérieure. Laver la couche inférieure avec trois fois 50 centimètres cubes d'eau. Entraîner à la vapeur d'eau l'ensemble des solutions aqueuses. Surveiller le réfrigérant et refroidir le moins possible au début, car l'orthonitrophénol peut boucher le réfrigérant. Faire passer la vapeur d'eau jusqu'à ce qu'une petite quantité du liquide distillé recueilli dans un tube à essai ne donne plus de cristaux par refroidissement. Laisser refroidir le liquide distillé

Essorer les cristaux et les laver à l'eau. Sécher les cristaux à l'air sur du papier buvard.

P. F. : 45°.

Rendement : 25 grammes.

Deuxième méthode.

Produits :

	Grammes.
Acide sulfurique à 66°	100
Eau	200
Nitrate de soude	80
Phénol	50
Eau	10

Manipulation. — Mélanger l'acide avec les 200 grammes d'eau. Ajouter en refroidissant le nitrate de soude, puis, toujours en refroidissant dans les mêmes conditions que dans le cas précédent, le mélange de phénol et d'eau. On termine comme dans le premier cas.

Rendement : 20 grammes.

2. — Iodure de méthyle.

$CH^3I = 142$

A. — Par l'iode et le phosphore.

$$5\,CH^3OH + 5\,I + P = PO^4H^3 + 5\,CH^3I + H^2O$$

Produits :

	Grammes.
Phosphore rouge	10
Iode	100
Alcool méthylique	30

Appareil. — Cornue tubulée débouchant dans un ballon à long col refroidi par de la glace et contenant de l'eau. Le ballon est également tubulé et, par la tubulure, sort un petit tube pénétrant dans de l'eau glacée (fig. 21).

Manipulation. — Mettre le phosphore et l'alcool dans la cornue. Ajouter peu à peu, mais pas trop lentement, l'iode pulvérisé. Durée : une heure. Abandonner pendant douze heures ; distiller, laver

avec un peu de solution glacée de NaOH étendue à 10 p. 100; fractionner après dessiccation sur $CaCl^2$. Bout à 43-44°.

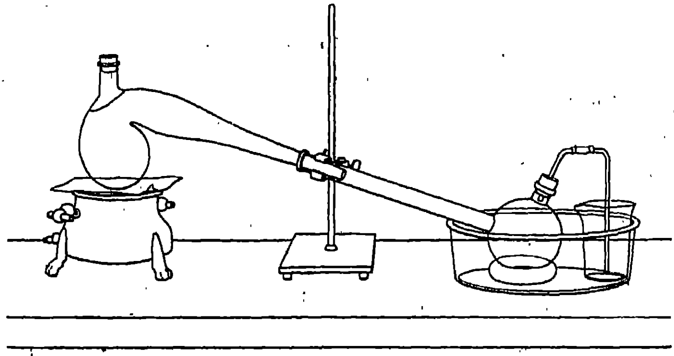


Fig. 21.

Rendement théorique : 100 grammes d'iode donnent 110 grammes CH^3I.

Rendement pratique : 90 grammes, soit 81 p. 100.

B. — **Par le sulfate de méthyle et les iodures alcalins.**

Même appareil que ci-dessus.

Dans la cornue, introduire d'abord une solution de :

	Grammes.
NaI	15
Eau	50

Chauffer à 90°. Verser peu à peu par un tube à brome :

	Grammes.
Sulfate de méthyle	15

en réglant l'écoulement sur la distillation de l'iodure de méthyle. A la fin, porter à l'ébullition pendant une minute.

Rendement : 90 p. 100.

3. — O-Nitroanisol.

A. — Méthylation de l'orthonitrophénol.

La méthylation de l'orthonitrophénol sodé peut se faire par le chlorure de méthyle en autoclave, ou par l'iodure, en présence ou non d'alcool méthylique.

La méthode la plus commode, du moins dans le laboratoire, emploie le sulfate de méthyle. Avec le sulfate de méthyle, on peut méthyler à froid, à la condition d'employer un assez grand excès de réactif et, à chaud, à l'ébullition, avec la quantité presque théorique.

A froid, en présence de soude et de phénol, le sulfate de méthyle perd seulement un méthyle en donnant du méthylsulfate de soude :

$$SO^2\begin{cases}OCH^3\\OCH^3\end{cases} + Na\,OC^6H^4 - NO^2 = SO^2\begin{cases}ONa\\OCH^3\end{cases} + CH^3OC^6H^4\,NO^2$$

Comme on opère en milieu aqueux, le nitrophénol sodé est en effet en partie dissocié et on se trouve en présence de soude et de phénol :

$$C^6H^4\begin{cases}ONa\\NO^2\end{cases} + H^2O = NaOH + C^6H^4\begin{cases}OH\\NO^2\end{cases}$$

La soude agit sur le sulfate de méthyle et il se fait de l'alcool méthylique et du méthylsulfate de soude. Il faut donc rajouter de la soude et du sulfate de méthyle. On a tout intérêt, en outre, à employer une soude très concentrée qui dissocie moins le nitrophénate, et à verser la soude dans le mélange de sulfate de méthyle et de phénol nitré.

A chaud, le sulfate de méthyle agit par ses deux méthyles, du moins théoriquement, car pratiquement, il y a des pertes par suite de la formation d'alcool méthylique. La réaction a lieu en deux phases représentées par les équations suivantes :

$$SO^2(OCH^3)^2 + NaOR = SO^2\begin{cases}ONa\\OCH^3\end{cases} + CH^3 - O - R$$

$$SO^2\begin{cases}OCH^3\\ONa\end{cases} + NaOR = SO^2\begin{cases}ONa\\ONa\end{cases} + CH^3OR$$

Produits :

	Grammes.
Nitrophénol pulvérisé	14,0
Sulfate de méthyle	12,6
Soude à 36° Baumé	18,0

Manipulation. — On agite vivement, en refroidissant par de l'eau glacée, le mélange de nitrophénol et de sulfate de méthyle, puis on ajoute la soude goutte à goutte. Chaque goutte de soude détermine l'apparition d'un précipité rouge, et bientôt le liquide se prend en masse.

Après une heure d'agitation, on chauffe le ballon à l'ébullition et on maintient celle-ci pendant quatre heures. On verse le produit dans 50 grammes d'eau et on agite avec de l'éther. L'éther est décanté, lavé avec de la soude à 10 p. 100, séché sur du carbonate de potasse et distillé. Le résidu est distillé dans le vide et passe vers 60° sous 12 millimètres de pression.

Rendement : 15 grammes.

B. — Préparation de l'anisol nitré par nitration directe au moyen de l'anhydride acétylnitrique.

(Cette préparation n'est pas pour les débutants.)

L'anhydride acétylnitrique est préparé de la façon suivante :

L'anhydride azotique, préparé par l'acide azotique et l'acide phosphorique anhydre, est ajouté à son volume d'anhydride acétique dans lequel il se dissout sans augmentation sensible de la température. Distiller *sous pression réduite.*

P. E. : 22°/70 mm.

P. S. : 1,24 à 15°.

Très sensible à l'humidité. Doit être conservé dans des flacons bien bouchés.

Ce mélange est introduit, en refroidissant énergiquement, dans la quantité moléculaire d'anisol. Abandonner trois heures ; verser dans l'eau et distiller le nitroanisol dans le vide. Séparer les premières fractions.

Le nitroanisol est obtenu avec un rendement de 90 p. 100 (Pictet).

Préparation de l'anhydride azotique.

L'acide azotique fumant est mélangé avec deux fois son poids de P^2O^5. Echauffement insignifiant. On chauffe légèrement, l'anhydride distille et se prend en cristaux.

4. — O-Anisidine.

$$\begin{array}{l} C^6H^4 - NH^2 \\ | \\ OCH^3 \end{array}$$

Réduction du nitroanisol.

Produits :

	Grammes.
Nitroanisol	80
Eau	100
Limaille de fer	100
HCl concentré	10

Manipulation. — Mélanger dans un ballon le nitroanisol, l'eau et la limaille de fer. Ajouter peu à peu HCl. Agiter d'une manière continue et aussi violemment que possible pendant deux heures, puis abandonner le mélange pendant un jour en agitant souvent. Le contenu du ballon s'échauffe, mais on ne refroidit que si la température dépasse 60°. On neutralise par du carbonate de soude et on extrait à l'éther. On peut également entraîner à la vapeur d'eau.

L'anisidine distille à 225-226°. Rendement : 62 grammes.

5. — Gayacol.

Diazotation de l'anisidine.

(Transformation d'une fonction aminée en fonction phénolique.)

Produits :

		Grammes.
A	Anisidine	60
	Eau glacée	400
	SO^4H^2 à 50 p. 100	140
B	Nitrite de soude	35
	Eau	100
C	Sulfate de cuivre	140
	Eau	140

Manipulation. — Dans un bocal de un litre, à parois épaisses, on introduit la solution A. On refroidit le bocal par un mélange de glace et de sel et, tout en agitant vivement avec un agitateur à palettes, on y verse lentement la solution B. La durée de l'in-

troduction est d'environ une heure et la température doit se maintenir entre 0° et 5°.

D'autre part, on a préparé la solution C dans un ballon de deux litres et demi. Le ballon est muni d'un bouchon percé de trois trous. Dans l'un passe un tube à brome; dans l'autre passe un tube amenant la vapeur au fond du ballon; le dernier trou est traversé par un tube recourbé conduisant à un bon réfrigérant descendant.

On porte la solution à l'ébullition. On y fait barboter la vapeur d'eau et, par le tube à brome, on laisse tomber goutte à goutte dans le ballon la solution de diazoïque aussi vite que possible en se basant seulement sur la mousse qui se produit. Quand tout le diazoïque est ajouté, on fait passer la vapeur d'eau jusqu'à ce que le liquide distillé n'ait plus, d'une manière appréciable, l'odeur de gayacol. On le sature de sel et on l'extrait avec du benzène. Le benzène est séché sur du sulfate de soude calciné. On distille le benzène et le résidu est fractionné deux fois; il passe à 175-203°. Rendement : 35 grammes.

Au lieu de sulfate de cuivre on peut employer un mélange de sulfate de soude et d'acide sulfurique ainsi composé :

Eau	300
Acide sulfurique	550
Sulfate de soude anhydre	400

pour 62 grammes d'anisidine.

6. — Carbonate de gayacol.

Produits :

	Grammes.
Gayacol (2 mol.)	50
Soude normale (2 mol.)	404

Manipulation. — Refroidir à 0° dans un ballon de 500 centimètres cubes. Faire passer du phosgène (1) jusqu'à augmentation de poids de 20 grammes (une molécule). Ajouter encore 22 centimètres cubes de soude normale (une molécule). Introduire

(1) On trouve dans le commerce du phosgène en solution dans le toluène. Il suffit de chauffer la solution entre 30° et 90° pour en dégager le phosgène. Pour 30 grammes de phosgène, il faut environ 120 centimètres cubes de solution toluénique.

cette soude par un tube à brome, puis faire passer un excès de 10 grammes de phosgène. Il se forme un précipité huileux qui cristallise bientôt. Attendre trente-six heures en agitant de temps en temps. Essorer le produit blanc qui s'est précipité. Laver avec de la soude étendue, puis à l'eau.

Rendement : 51 grammes.

Recristalliser dans l'alcool. Aiguilles soyeuses.

P.F. : 88°-90°.

7. — Sulfogayacolate de potassium.

Produits :

Gayacol	80
Acide sulfurique	80

Manipulation. — Chauffer le mélange au bain-marie pendant six heures. Diluer dans 500 centimètres cubes d'eau. Traiter dans une terrine par du carbonate de baryum jusqu'à cessation d'effervescence. Filtrer. Précipiter par une solution concentrée de carbonate de soude sans excès. Filtrer ; évaporer ; recristalliser dans l'eau et l'alcool.

PRÉPARATION DE LA PHÉNACÉTINE

On prépare la *phénacétine* en acétylant la *phénétidine* ou en éthylant l'*acétylparaaminophénol*.

La *phénétidine* peut se préparer :

1° En réduisant le *nitrophénétol* ;

2° En réduisant le *diéthyldioxyazobenzène*.

Le *nitrophénétol* se prépare :

1° En éthylant le *nitrophénol* ;

2° En traitant le parabromo-(ou le parachloro-) nitrobenzène par l'éthylate de sodium.

L'*acétylaminophénol* se prépare :

1° En acétylant l'*aminophénol* ;

2° En chauffant le diazoïque de l'*acétylparaphénylènediamine* avec de l'eau acidulée.

Le *paraaminophénol* se prépare en réduisant le nitrophénol.

La meilleure méthode est l'acétylation de la phénétidine.

On aura donc à préparer :

Le paranitrophénol.
Le paranitrophénétol.
La paraphénétidine.
L'acétylparaphénétidine.

et accessoirement :

Le bromure d'éthyle.
L'iodure d'éthyle.
Le chlorure d'acétyle.
L'anhydride acétique.
L'éthyldioxyazobenzène.
Le diéthyldioxyazobenzène.
La paranitraniline.
La paranitroacétanilide.
L'acétanilide.
Le nitrobenzène.
L'aniline.
Le paraaminophénol.
L'acétylparaaminophénol.

I. Phénacétine (1re méthode).

Préparation du nitrophénétol; réduction comme pour le diéthyldioxyazobenzène, acétylation.

Paranitrophénol.

Dans les eaux mères de la préparation de l'orthonitrophénol se trouve le paranitrophénol sous la forme d'une bouillie noire. Le purifier de la façon suivante :

Décanter la couche aqueuse qui le surnage et épuiser la glu noire par de l'acide chlorhydrique à 15 p. 100 bouillant. Décolorer la solution par du noir animal. Filtrer. Laisser cristalliser dans un endroit frais. Il ne faut pas essayer de dissoudre tout le paranitrophénol d'un seul coup, mais reprendre plusieurs fois le résidu noir par de l'acide chlorhydrique jusqu'à ce qu'il ne se dissolve plus rien, c'est-à-dire jusqu'à ce qu'une petite quantité de solution acide refroidie ne précipite plus. On peut encore traiter le goudron noir par de la soude chaude à 5 p. 100 (le moins possible) et précipiter la solution alcaline filtrée par un excès de soude concentrée, le paranitrophénate de soude étant peu soluble dans un excès de soude. Les cristaux obtenus sont redissous dans l'eau et reprécipités par la soude. Pour avoir le nitrophénol libre, on précipite le sel de soude par HCl.

Il suffit de 125 grammes de soude à 5 p. 100 pour le premier traitement (si on part de 80 grammes de phénol) et de 60 grammes de soude à 36 p. 100 pour la précipitation.

Le paranitrophénol est recristallisé dans l'eau bouillante. Longues aiguilles très peu colorées, fondant à 115°.

Nitrophénétol.

Première méthode.

Produits :

	Grammes.
Paranitrophénol	20,0
Sodium	3,30
Bromure d'éthyle	16,0
Alcool absolu	100,0

Manipulation. —Dans un ballon de 500 centimètres cubes muni d'un bon réfrigérant à reflux, on introduit successivement l'alcool, le sodium, et, quand le sodium est dissous, le bromure d'éthyle. Chauffer à reflux pendant douze heures. Evaporer l'alcool avec précaution sans aller jusqu'au bout. Reprendre le résidu par de la soude diluée. Agiter avec de l'éther. Laver encore une fois l'éther à l'eau et à la soude étendue. Sécher l'éther sur $CaCl^2$. Evaporer l'éther. Faire recristalliser le résidu dans l'alcool à 70 p. 100. Fond à 60° et bout à 283°. Rendement : 16 grammes.

En chauffant en tube scellé à 140° pendant trois heures, au lieu de faire simplement bouillir, on obtient 19 grammes, soit 81 p. 100 de rendement.

Deuxième méthode.

Cette méthode n'est indiquée que pour mémoire, car elle n'est pas sans danger.

Chauffer le parabromonitrobenzène avec de l'alcool et du sodium. Avec de l'alcool fort et en solution concentrée, il y a formation intégrale d'azoxybenzène. Pour obtenir le nitrophénétol, il faut, au contraire, diluer l'alcool éthylique dans son volume d'eau.

Chlorure d'acétyle.

Théorie :

$$PCl^3 + 3\,CH^3CO^2H = 3\,CH^3COCl + P\,(OH)^3$$

Produits :

	Grammes.
Acide acétique	125
Trichlorure de phosphore	95

Manipulation. — Dans un ballon à fractionner, muni d'un tube à brome, d'un thermomètre, d'un réfrigérant descendant, introduire l'acide acétique, puis, en refroidissant, le chlorure de phosphore. Laisser en contact à 40-50° jusqu'à séparation de deux couches : douze à quinze heures. Distiller et rassembler ce qui passe au bain-marie. Fractionner et recueillir entre 45-55°, puis, au

deuxième tour, entre 50-55°. Redistiller enfin sur 4 grammes d'acétate de soude fondu récemment. P. E. : 55°. Rendement : 95 grammes.

Autres préparations :

$SOCl^2 + CH^3CO^2H = SO^2 + CH^3COCl + HCl.$
S + Cl à basse température.
$PCl^5 + CH^3CO^2H = CH^3COCl + POCl^3 + HCl.$
$POCl^3 + 2\,CH^3CO^2Na = 2\,CH^3COCl + PO^3Na$ et NaCl.
$PCl^5 + 3\,CH^3CO^2Na = 3\,CH^3COCl + PO^3Na + 2\,NaCl.$

Anhydride acétique.

$(CH^3CO)^2O = 102$

Première méthode.

Théorie :

$$CH^3CO^2Na + CH^3COCl = (CH^3CO)^2O + NaCl$$

Produits :

	Grammes.
Acétate de soude fondu, pulvérisé	60
Chlorure d'acétyle	50

Manipulation. — Dans une cornue tubulée, introduire par le col l'acétate de soude et le chlorure d'acétyle. Refroidir la cornue dans l'eau. Quand la réaction est calmée, agiter le mélange avec une baguette de verre et distiller au bain-marie à *reflux*. Quand plus rien ne se condense, renverser la cornue et le réfrigérant et distiller au bain d'huile jusqu'à 170°. Rectifier sur 5 grammes d'acétate de soude fondu en recueillant les fractions passant à 130-142°, puis, au deuxième tour, celles qui passent à 135-140°.

P. E. : 138°.

Rendement : 30 grammes pour 50 grammes de chlorure d'acétyle.

Deuxième méthode.

Théorie :

$$4\,CH^3{-}CO^2Na + POCl^3 = 2\,(CH^3CO^2)O + PO^3Na + 3\,NaCl$$

Sur 66 grammes d'acétate de soude récemment fondu, on fait tomber goutte à goutte 30 grammes de $POCl^3$. Pendant l'addition,

fort échauffement. Quand tout est ajouté, on chauffe une demi-heure au bain-marie, puis au bain d'huile pendant quatre heures à 180-210°. Distillation dans le vide, d'abord sous un faible vide, puis sous un bon vide. Rectifier le distillat à la pression ordinaire.

Rendement : 30 grammes d'anhydride bouillant à 132-138°.

Bromure d'éthyle.

$C^2H^5Br = 109$

Première méthode.

Théorie :

$$C^2H^5OH + KBr + SO^4H^2 = C^2H^5Br + H^2O + SO^4KH$$

Produits :

	Grammes.
Acide sulfurique	200 (110 c. c.)
Alcool à 95°	110
KBr	100
Eau	75

Manipulation. — Dans un ballon de 1 litre et demi, muni d'un réfrigérant descendant, mélanger l'alcool et l'acide sulfurique sans trop refroidir (verser SO^4H^2 dans l'alcool). Laisser reposer trois heures; ajouter la solution aqueuse de KBr. Chauffer assez rapidement.

Dans le récipient qui sert à recueillir le bromure d'éthyle, on introduit 50 centimètres cubes d'eau et on fait déboucher, à l'intérieur de l'eau, l'extrémité de l'allonge recourbée terminant le réfrigérant. Refroidir par un mélange réfrigérant. Laver avec une solution étendue de K^2CO^3 et sécher sur $CaCl^2$.

Pour purifier, traiter par 10 centimètres cubes de SO^4H^2 en refroidissant (pour enlever l'éther).

Bout à 38-39°.

Rendement théorique: 100 grammes KBr = 90 grammes C^2H^5Br.

Rendement pratique : 70 grammes.

Deuxième méthode.

Produits :

Phosphore	10 grammes.
Alcool	60 —
Brome	20 c. c.

Manipulation. — Dans un ballon de 300 centimètres cubes muni d'un tube à brome et d'un réfrigérant descendant, mélanger l'alcool et le phosphore, puis ajouter le brome goutte à goutte par le tube à brome, en agitant et en refroidissant par de l'eau froide. Abandonner cinq heures et distiller au bain-marie. Terminer comme précédemment. Si le produit est coloré, le traiter par un peu de solution de carbonate de soude. Rendement : 60 grammes.

Ortho et para-bromonitrobenzène.

Produits :

Bromobenzène	15 grammes.
NO^3H (1,42)	15 c. c.
SO^4H^2	15 c. c.

Manipulation. — Dans le mélange très refroidi des deux acides (à — 5_0 — 10°), introduire lentement le bromobenzène en agitant vivement ; chauffer légèrement pour compléter la réaction. Verser dans l'eau : il se dépose 19 grammes de cristaux qu'il faut recristalliser dans l'alcool à 50 p. 100. Le para se dépose presque intégralement (P. F. : 125°) ; et l'ortho se sépare des eaux mères (P. F. : 40°).

Rendement : 97,7 p. 100. Obtenu 14 grammes de para ; $2^{gr},5$ d'ortho.

II. Phénacétine (2ᵉ méthode).

Diazotation phénolique de la phénétidine, éthylation de l'éthyldioxyazobenzène par réduction en deux molécules de phénétidine, puis acétylation.

Ethyldioxyazobenzène.

$$OC^2H^5—C^6H^4—N = N.C^6H^4OH$$

Produits :

		Grammes.
A	Phénétidine	27,4
	Acide chlorhydrique à 20 p. 100	75,0
	Eau	400,0

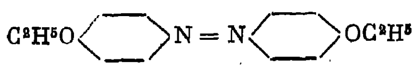
		Grammes.
B	Nitrite de soude	12,6
	Eau	100,0
C	Phénol	19,0
	Carbonate de soude sec	40,0
	Eau	700,0

Manipulation. — Verser la solution A dans un bocal de 1 litre. La refroidir à 5° en ajoutant des morceaux de glace et y verser peu à peu la solution B en agitant vivement et en évitant la formation de vapeurs nitreuses. Quand la solution B est ajoutée, agiter encore pendant quelques minutes et verser le mélange dans la solution C refroidie à 0°. Le produit de condensation se sépare bientôt quantitativement à l'état goudronneux. Pour l'avoir à l'état cristallisé, en prendre une petite quantité, la placer dans un tube à essai, ajouter quelques gouttes d'ammoniaque et triturer quelques instants avec un agitateur. Le mélange se transforme en une poudre jaune cristalline qui sert à amorcer le reste du produit. Essorer, laver à l'eau, sécher à l'air.

Rendement : 40 grammes.

Pour avoir le produit pur, on fait cristalliser la poudre jaune dans du benzène (sept fois le poids). Il se sépare de ce solvant des paillettes brillantes peu solubles dans l'eau, très solubles dans l'alcool et l'éther. Fond à 124°5.

Diéthyldioxyazobenzène.



Appareil. — Ballon de 125, muni d'un réfrigérant à reflux.

Produits :

	Grammes.
Éthyldioxyazobenzène	10,0
Alcool	50,0
Sodium	1,2
Bromure d'éthyle	6,0

Manipulation. — Dissoudre le sodium dans l'alcool ; ajouter l'éthyldioxyazobenzène à la solution, puis le bromure d'éthyle. Laisser vingt-quatre heures en contact à froid, puis chauffer six

heures à l'ébullition. Par refroidissement, le diéthyldioxyazobenzène cristallise presque quantitativement. L'essorer; le laver à l'eau ; le faire recristalliser dans beaucoup de benzène bouillant. Très peu soluble dans l'alcool, même chaud; difficilement soluble dans le benzène froid. Paillettes jaune orange, fondant à 160°.

Rendement : 9 grammes.

Phénétidine.

Réduction du diéthyldioxyazobenzène par le chlorure d'étain.

1° Préparation de la liqueur réductrice :

Étain	20 grammes.
Acide chlorhydrique concentré	100 c. c.

Verser tout d'abord sur l'étain un tiers de l'acide; quand il ne se dégage plus de gaz, introduire un autre tiers, puis quelques gouttes de solution de chlorure de platine à 1 p. 100, puis le troisième tiers. Conserver la solution à l'abri de l'air.

2° *Réduction.*

	Grammes.
Diéthyldioxyazobenzène	10
Alcool	6

Introduire dans le mélange, d'un seul coup, 24 centimètres cubes de solution réductrice; agiter et chauffer au bain-marie jusqu'à dissolution complète et décoloration presque parfaite ; laisser reposer à la glacière. Le liquide se prend en masse ; l'essorer et traiter par un excès de soude. Les cristaux sont constitués par une combinaison de chlorhydrate de phénétidine et de chlorure d'étain ; traités par la soude, ils libèrent d'abord de l'oxyde d'étain, puis celui-ci se dissout et la phénétidine surnage ; il faut donc ajouter de la soude jusqu'à ce qu'une couche huileuse se forme à la surface du liquide et n'augmente plus. Extraire à l'éther, sécher l'éther sur du carbonate de potasse, etc.

La phénétidine bout à 195-200°.

Rendement : 7 grammes.

La réduction du diéthyldioxyazobenzène peut se faire par l'hydrosulfite de soude, par la phénylhydrazine, etc.

Phénacétine.

Produits :

	Grammes.
Phénétidine	13
Eau	50
Anhydride acétique	13

Manipulation. — Agiter vivement. Prise en masse presque immédiate. Essorer. Faire cristalliser dans l'alcool à 30 p. 100 (60 centimètres cubes environ) ou dans 800 centimètres cubes d'eau.

P. F. : 134°-137

Soluble dans 80 parties d'eau bouillante.

III. Phénacétine (3e méthode).

Ethylation de l'acétylparaaminophénol.

Paraaminophénol.

Produits :

A	Paranitrophénol	13,9
A	Ammoniaque	50 c. c.
A	Eau	50
B	Sulfate de fer	195
B	Eau	450

On opère exactement comme pour l'acide aminobenzoïque (Voy. p. 291). On concentre les liqueurs jusqu'à ce qu'elles soient réduites au quart de leur volume ; on laisse refroidir dans une glacière. On essore et on lave avec un peu d'eau.

Poids : 8 grammes.

Faire recristalliser dans le moins d'eau possible (environ 20 grammes). P. F. : 124°.

Acétylparaaminophénol.

	Grammes.
Paraaminophénol pulvérisé brut	8
Eau	20
Anhydride acétique	8

Ajouter peu à peu l'anhydride à la suspension aqueuse de paraaminophénol en agitant vivement ; ce dernier se dissout ; on

agite encore quelques instants et on refroidit sous un courant d'eau. L'acétylparaaminophénol se sépare presque quantitativement. Le faire recristalliser dans 50 grammes d'eau.

P. F. : 179°.

Rendement : 8 grammes.

Phénacétine.

	Grammes.
Acétylparaaminophénol	7,0
Alcool	25,0
Sodium	1,25
Bromure d'éthyle	6,0

Dissoudre le sodium dans l'alcool ; ajouter l'acétylparaaminophénol, puis le bromure d'éthyle ; abandonner trois heures ; chauffer une heure à reflux. Filtrer ; évaporer l'alcool ; reprendre par de l'eau. Essorer ; faire recristalliser dans l'alcool à 50 p. 100.

Rendement presque quantitatif. P F. : 137°.

PRÉPARATION DE L'ACÉTANILIDE (ANTIFÉBRINE)

C^6H^5 NH CO CH^3.

Cette préparation nécessite celles du nitrobenzène et de l'aniline.

1° Nitrobenzène.

Produits :

	Grammes.
Acide nitrique D = 1,43	21
SO^4H^2 à 96 p. 100	22,50
Benzène	22

Manipulation. — Mélanger, dans un vase à précipitation contenu dans un cristallisoir, l'acide sulfurique et l'acide nitrique. Agiter vivement le mélange et y introduire le benzène, goutte à goutte, par une ampoule à robinet. On laisse la température monter rapidement à 50° et on la maintient entre 50° et 55° en faisant arriver au besoin un peu d'eau dans le cristallisoir. Quand tout le benzène est ajouté, on maintient l'agitation pendant quelques minutes et on laisse reposer pendant deux heures. On décante le nitrobenzène. On le lave d'abord avec de l'eau, puis avec de l'eau contenant un peu de carbonate de soude, de façon à enlever les dernières traces d'acide. On le sèche sur du chlorure de calcium et on le distille dans le vide en ayant soin de ne pas pousser la distillation trop loin.

P. E : 95°/17 millimètres.

Rendement : 28 grammes.

2° Aniline.

Premier exemple de réduction.

Produits :

	Grammes.
Nitrobenzène	22
Limaille de fonte	22
HCl	2,50
Eau	5

Manipulation. — On mélange le nitrobenzène avec la limaille de fonte dans un ballon à parois assez épaisses. On agite vivement le mélange et on y introduit, en trois ou quatre fois, la solution d'acide chlorhydrique et l'eau. Une vive réaction se déclare et on laisse la température monter jusqu'à 70° environ; on refroidit si la température monte au-dessus de 70°. Quand la réaction est terminée, on ajoute 25 grammes d'eau, puis, peu à peu, 5 grammes de carbonate de soude, et on distille à la vapeur d'eau. L'aniline distillée est reprise par un peu d'éther. La solution éthérée est séchée sur du carbonate de potasse. On distille l'éther et on fractionne l'aniline.

P. E.: 183-185°.

Rendement: 17 grammes.

Deuxième exemple.

Produits :

	Grammes.
Nitrobenzène	25
Etain granulé	50
HCl concentré	130

Manipulation. — Dans un ballon de 500 centimètres cubes on introduit le nitrobenzène et la moitié de l'étain, puis on ajoute environ 15 grammes de HCl. Au bout de quelques minutes le liquide entre en vive ébullition. A ce moment, on refroidit par un courant d'eau et quand la réaction est calmée on ajoute encore 15 grammes de HCl. On continue ainsi jusqu'à ce que la réaction ne se fasse plus qu'avec lenteur. A partir de ce moment on est obligé de chauffer au bain-marie. Quand presque tout l'étain est dissous, on dilue la solution avec environ 60 centimètres cubes d'eau et on y ajoute une solution aqueuse très concentrée de 80 grammes de soude. Pendant l'addition de la soude, on refroidit la solution afin qu'elle ne s'échauffe pas trop et on recueille environ un litre de liquide. Ce dernier, mélangé avec à peu près 200 grammes de sel marin, est agité avec de l'éther qui s'empare de l'aniline. La solution éthérée est séchée sur du carbonate de soude en présence de quelques fragments de potasse caustique. On évapore l'éther et on distille le résidu à la pression ordinaire.

P. E.: 183-185°.

Rendement : 18 à 20 grammes.

3° Acétanilide.

Produits :

	Grammes.
Aniline	50
Acide acétique glacial	40

Appareils. — Un ballon de 250 centimètres cubes muni d'un tube de 0m,60 recourbé en crosse à son extrémité et plongeant dans un petit flacon vide.

Manipulation. — Introduire le mélange dans le ballon. Adapter le tube. Faire bouillir pendant six heures en ayant soin de régler la distillation de façon à ce que l'aniline distille le moins possible et à ne recueillir que l'eau qui se produit pendant la réaction.

Le résidu distillé donne 58 grammes d'acétanilide bouillant à 295°.

Recristallisé dans l'eau bouillante, fond à 112°.

PRÉPARATION DE L'ANTIPYRINE

Nitrobenzène (page 269).
Aniline (page 269).
Phénylhydrazine.
Phénylméthylpyrazolone.
Phényldiméthylpyrazolone.

Phénylhydrazine.

(Voy. Dupont et Freundler, p. 186).

Produits :

	Grammes.
Aniline	50,0
HCl., 1,19	125,0
Nitrate de sodium	37,5

Manipulation. — A une solution d'aniline dans HCl et 200 centimètres cubes d'eau, refroidie par de la glace, ajouter assez rapidement, en agitant, les 37,5 de NO^2Na, dissous dans 78 grammes d'eau; verser le diazo obtenu, en agitant constamment, dans une solution refroidie (par de la glace) de sulfite de soude à 70 p. 100 (2 mol. 1/2 de sulfite de soude pour une molécule d'aniline). La solution se colore d'abord en jaune clair, puis en orange, puis devient rouge orange. Le diazobenzolsulfonate de soude se précipite bientôt; le redissoudre en grande partie dans de l'eau; l'aciduler par l'acide acétique et y ajouter peu à peu, en agitant, du zinc en poudre jusqu'à décoloration.

Filtrer chaud et ajouter, en mince filet, une quantité d'acide chlorhydrique égale au tiers du volume de la solution. Le chlorhydrate de phénylhydrazine se précipite. Essorer; concentrer les eaux mères qui donnent une nouvelle cristallisation.

Dissoudre le sel dans le moins d'eau possible chaude ; mettre la base en liberté par la soude et extraire à l'éther ; sécher l'éther sur CO^3K^2. Distiller et recueillir d'abord entre 200° et 240°. Redistiller et recueillir entre 225-240°.

Rendement : 35 à 40 grammes.

Phénylméthylpyrazolone.

Produits :

Phénylhydrazine	100
Acétylacétate d'éthyle	125

Manipulation. — Chauffer au bain-marie pendant quelques minutes le mélange des deux liquides.

(L'action de la phénylhydrazine sur l'éther donne d'abord de l'eau qu'on sépare). Le produit huileux est ensuite chauffé au bain-marie (deux heures). Traiter la résine par son volume d'acétone et placer la solution dans la glacière ; tout se prendra en masse. Essorer et faire recristalliser dans l'eau.

P. F. : 127°.

Phényldiméthylpyrazolone (Antipyrine).

(Méthylation de la phénylméthylpyrazolone.)

Produits :

	Grammes.
Phénylméthylpyrazolone	50
Iodure de méthyle	50
Alcool méthylique à 99°	50

Manipulation. — Chauffer ce mélange entre 115° et 125° pendant dix heures dans des tubes scellés. Après refroidissement, évaporer l'alcool méthylique dans le vide. Dissoudre la masse résiduaire dans le moins d'eau possible ; filtrer. Additionner la solution de lessive de soude à 36° en quantité juste suffisante pour séparer une couche huileuse qui ne tarde pas à se rassembler à la surface (surtout, éviter un excès de soude).

Séparer la couche huileuse par décantation et la chauffer pendant deux heures à reflux avec 250 centimètres cubes de benzène.

Décanter le benzène ; l'évaporer jusqu'à ce que, par refroidissement, des cristaux s'y séparent. Abandonner le résidu à la glacière. Essorer les cristaux, les laver au benzène, les sécher à l'air. Poids : 38 grammes.

L'antipyrine est purifiée par recristallisation dans l'alcool. Pour 38 grammes d'antipyrine brute il faut 20 grammes d'alcool à 50°. Deux cristallisations au moins en présence de noir animal sont nécessaires pour obtenir un produit à peu près blanc.

PRÉPARATION DE L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE (ASPIRINE).

Acide salicylique.
Chlorure d'acétyle.
Anhydride acétique.

I. — Acide salicylique.

Produits :

	Grammes.
Phénol	28
Alcool absolu	80
Sodium	8

Manipulation. — Ajouter peu à peu le sodium à l'alcool dans un ballon muni d'un tube réfrigérant. Mélanger le phénol à la solution alcoolique. Evaporer l'alcool. Dessécher soigneusement le résidu à la flamme libre en le remuant constamment jusqu'à ce qu'il soit devenu pulvérulent. Le tamiser rapidement à l'abri de l'humidité et l'introduire dans une cornue tubulée de 200 centimètres cubes. Chauffer à 110° et faire passer un courant de CO^2 en faisant déboucher l'ouverture du tube abducteur à 1 centimètre du niveau du phénol sodé. Elever la température jusqu'à 190° en quatre heures (20 degrés par heure). Chauffer jusqu'à 200° pendant deux heures, remuer souvent la masse. Après le refroidissement, précipiter par HCl. Essorer; faire recristalliser dans l'eau.

P. F. : 158°.

Avec la potasse, on a surtout le dérivé para; avec la résorcine, la fixation de CO^2 se fait déjà par simple chauffage avec du bicarbonate de soude en solution aqueuse.

Autres méthodes.

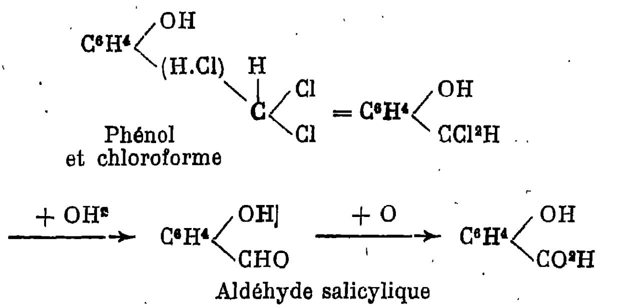
$$C^6H^4\left\langle\begin{matrix}CO\\CO\end{matrix}\right\rangle NH + Br^2 + H^2O = C^6H^4\left\langle\begin{matrix}CO.NHBr\\COOH\end{matrix}\right. + HBr$$

$$C^6H^4\begin{cases}CONHBr\\CO^2H\end{cases} = C^6H^4\begin{cases}N=C=O\\CO^2H\end{cases} + HBr$$

$$C^6H^4\begin{cases}N=C=O\\CO^2H\end{cases} + H^2O = C^6H^4\begin{cases}NH^2\\CO^2H\end{cases} + CO^2$$

$$C^6H^4\begin{cases}N=N-SO^3H\\CO^2H\end{cases} = C^6H^4\begin{cases}OH\\CO^2H\end{cases} + N^2$$

Oxydation de l'aldéhyde salicylique.



II. — Action de l'anhydride acétique sur l'acide salicylique.

Produits :

	Grammes.
Anhydride acétique	27
Acide salicylique	25

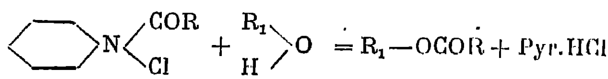
Manipulation. — Chauffer le mélange d'acide salicylique et d'anhydride acétique pendant trois heures au bain d'huile à 150-160° dans un ballon de 125 centimètres cubes muni d'un réfrigérant à reflux. Evaporer dans le vide l'anhydride restant (il est mélangé d'acide acétique). On recueille 16 grammes np mélange, et le résidu pèse 31 grammes; le faire cristalliser dans deux fois son poids de benzène bouillant.

Rendement : 18 grammes d'aspirine pure fondant à 135-137°.

Les eaux mères donnent encore, par évaporation, 10 grammes de produit presque pur.

III. — Action du chlorure d'acétyle sur l'acide salicylique en présence de pyridine.

Le chlorure d'acétyle n'agit pas sur l'acide salicylique; il faut faire intervenir une base tertiaire telle que la pyridine. La pyridine donne un produit d'addition avec les chlorures d'acides. Ce produit d'addition fonctionne comme un chlorure d'acide en fournissant du chlorhydrate de pyridine.



Produits :

	Grammes.
Pyridine	10
Acide salicylique	14
Chlorure d'acétyle	10

Manipulation. — Dissoudre l'acide salicylique dans la pyridine en chauffant légèrement. Placer la solution dans un mélange réfrigérant et y ajouter peu à peu le chlorure d'acétyle. Le mélange se prend en masse dès l'addition des premières gouttes, puis il se liquéfie progressivement et, finalement, il redevient épais. Chauffer deux minutes au bain-marie et verser le liquide épais sur de la glace pilée, en agitant celle-ci avec une spatule de verre. Peu à peu la masse visqueuse se solidifie; la broyer; l'essorer; la laver à l'eau; la sécher dans un courant d'air à 60-70°.

Rendement en produit brut : 13 grammes.

Faire recristalliser le produit brut dans le benzène dans les mêmes conditions que dans le cas précédent.

PRÉPARATION DE LA STOVAINE

Chloracétone.
Diméthylaniline.
Diméthylamine.
Chlorodiméthyléthylcarbinol (Réaction de Grignard).
Diméthylaminodiméthyléthylcarbinol.
Acide benzoïque { **Réaction de Sandmeyer.** / **Réaction de Grignard.** }
Chlorure de benzoyle.
Stovaïne.

Chloruration.

Produits :

		Grammes.
1°	Acétone	150
	Eau	15
	Marbre concassé en morceaux gros comme des grains de blé	30
2°	MnO^2	400
	HCl	800
	Pour dégager, le chlore nécessaire.	

Manipulation. — Dans un ballon de 1 litre muni d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à brome, chauffer l'acétone et le marbre à 40-50°. Faire passer le chlore (pas trop vite), en agitant et en laissant tomber goutte à goutte 10 à 15 centimètres cubes d'eau par le réfrigérant jusqu'à dissolution du $CaCl^2$ formé. On arrête le chlore quand le marbre a presque entièrement disparu (trois à quatre heures).

Précautions à prendre. — Si l'acétone se colore en jaune d'or et si le marbre n'a pas l'air de s'attaquer, il faut arrêter le courant de chlore et chauffer à l'ébullition jusqu'à ce que le gaz en excès ait disparu. Le chlore se dissout en effet parfois dans l'acétone sans réagir, et brusquement la chloruration a lieu avec explosion. Par conséquent, la couleur du mélange doit être jaune

très clair un peu fauve et non pas jaune verdâtre ou jaune d'or.

L'opération terminée, le mélange s'est séparé en deux couches; la supérieure est décantée et lavée à l'eau (dans l'eau, elle devient la couche inférieure). Sécher sur $CaCl^2$; distiller avec précautions.

Il passe d'abord de l'acétone jusqu'à 100°, puis la chloracétone vers 115-125°. La chloracétone est redistillée sur de la magnésie calcinée; elle bout à 119°.

Rendement : 110 grammes.

La chloracétone pique fortement les yeux. Il faut faire attention pendant la distillation et, surtout, quand on jette les résidus et qu'on nettoie les récipients.

Méthyl et diméthylaniline.

La méthylaniline n'a pas d'autre emploi dans l'industrie pharmaceutique que la préparation de l'exalgine ou méthylacétanilide, produit à peu près abandonné. La diméthylaniline, par contre, sert à préparer la diméthylamine.

Méthylation de l'aniline. — Quand on traite l'aniline par l'iodure de méthyle, on obtient, à côté de l'aniline non attaquée, la monométhylaniline, la diméthylaniline et l'iodure de triméthylphénylammonium. Ce dernier est soluble dans l'eau et peut être séparé facilement des trois autres bases. L'aniline bout 10° plus bas que les deux autres et, avec de bons appareils, on peut également la séparer. Les deux autres bouillent sensiblement au même point. Il faut donc s'arranger pour les avoir à peu près pures l'une et l'autre; on y parvient en chauffant du bromhydrate d'aniline avec la quantité théorique d'alcool méthylique.

Dans l'industrie, on méthyle avec du chlorure de méthyle, ou mieux, avec l'alcool méthylique en présence d'une certaine quantité de chlorhydrate d'aniline ou d'un autre catalyseur suivant les réactions :

$$C^6H^5NH^2.HCl + HOCH^3 = CH^3Cl + H^2O + C^6H^5NH^2$$
$$CH^3Cl + 2C^6H^5NH^2 = C^6H^5NHCH^3 + C^6H^5NH^2.HCl$$

On voit qu'une quantité limitée de chlorhydrate d'aniline est constamment régénérée et, pourvu qu'il y ait assez d'alcool méthylique, transforme intégralement ce dernier en chlorure de méthyle.

Monométhylaniline :

	Grammes.
Bromhydrate d'aniline	17,0
Alcool méthylique	3,5

Chauffer en tube scellé à 160° pendant six heures. Reprendre par de l'eau; alcaliniser fortement par de la lessive de soude; extraire avec du benzène. Sécher le benzène sur du carbonate de potasse; distiller le solvant; fractionner le résidu.

3 grammes d'aniline passent à 182-188° ;

1 gramme de fraction intermédiaire à 189-191° ;

6gr,50 de méthylaniline à 191-194°.

Diméthylaniline. — On opère exactement comme dans le cas de la méthylaniline, mais en présence d'un peu plus du double de l'alcool méthylique. Toute l'aniline est transformée et on obtient presque exclusivement de la diméthylaniline, bouillant à 192-193°.

Si on met en œuvre beaucoup plus d'alcool méthylique, il se fait une forte proportion de bromure de triméthylphénylammonium qui se sépare en même temps que la diméthylaniline quand on alcalinise fortement les liqueurs, mais qui n'est pas enlevé par le benzène; il reste comme couche huileuse à la surface de séparation des deux liquides après extraction par le benzène; on sépare le bromure par décantation; il cristallise rapidement quand on l'abandonne à l'air dans une capsule. Distillé dans le vide, il donne quantitativement de la diméthylaniline.

L'industrie vend de la diméthylaniline très pure. Nous avons néanmoins donné sa préparation parce qu'elle s'applique à ses homologues.

Pour caractériser la monométhylaniline dans un mélange de diméthyl et de monométhylaniline, on en dissout 2 grammes dans 20 centimètres cubes d'eau à la faveur de 3 grammes de HCl pur et on y ajoute peu à peu en refroidissant une solution concentrée de nitrite de soude. S'il y a de la monométhylaniline, une huile se sépare; c'est la nitrosométhylaniline

$$C^6H^4—N\begin{cases}NO\\CH^3\end{cases}$$

soluble dans l'éther.

Ayant caractérisé la méthylaniline, on la dose de la façon suivante :

Dosage de la diméthylaniline.

Produits :

Anhydride acétique.
Soude normale.
Diméthylaniline brute.

Manipulation. — Titrer l'anhydride acétique : 1gr,02 correspond à 20 centimètres cubes de soude normale. Prendre :

	Grammes.
Diméthylaniline	2,60
Anhydride acétique	1,206

Laisser en contact une heure à froid ; agiter avec 30 centimètres cubes d'eau et chauffer une demi-heure au bain-marie ; titrer avec la soude normale.

Dans un exemple, il a fallu 16gr,8 de NaOH. Or, pour 1gr,206 d'anhydride, il faut 23cc,2 de soude, il y a donc : 23cc,2 — 16cc,8, soit : 6cc,4 de NaOH non employé, correspondant à 0gr,0501 d'anhydride. Or, 102 d'anhydride correspondent à $93 \times 2 = 186$ d'aniline ; par conséquent, 0,0501 correspond à 0,09 d'aniline, soit 0,09 pour 2,6, soit : 3,5 p. 100 d'aniline.

La méthylaniline réagit aussi et on titre, en réalité, le mélange des deux bases qu'on évalue en aniline.

Nitrosodiméthylaniline.

Produits :

		Grammes.
A	Diméthylaniline	200
	Acide chlorhydrique ordinaire fumant	500
	Glace concassée	1 000
B	Nitrite de soude	130
	Eau	350

Appareils. — Une terrine de 5 litres ; un entonnoir à essorer en porcelaine.

Manipulation. — Ajouter peu à peu la solution B de nitrite de

soude dans l'eau au mélange A de diméthylaniline, d'acide chlorhydrique et de glace; agiter constamment. Un précipité se dépose; l'essorer; le laver avec un peu d'acide chlorhydrique à 20 p. 100 bien refroidi, le sécher à l'air.

Rendement : 170 grammes de chlorhydrate de nitrosodiméthylaniline.

Diméthylamine.

Produits :

	Grammes.
Eau	500
Soude à 36 p. 100	150
Zinc en grenailles	5
Chlorhydrate de nitrosodiméthylaniline	50

Appareils. — Ballon de 2 litres muni d'un réfrigérant descendant aboutissant à un flacon vide ; ce dernier lui-même en communication, par l'intermédiaire d'un tube à boule, avec un flacon contenant de l'acide chlorhydrique à 15 p. 100.

Manipulation. — Placer dans le ballon : la soude, l'eau, le zinc et 20 grammes de chlorhydrate de nitroso. Porter à l'ébullition jusqu'à ce que le dégagement de diméthylamine ait cessé. Déboucher rapidement le ballon ; y verser 15 grammes de sel de nitroso, replacer le bouchon et faire bouillir de nouveau le liquide jusqu'à ce que le nitroso soit décomposé. On ajoute enfin le reste du nitroso.

Quand la réaction est terminée, on évapore à sec au bain-marie la solution chlorhydrique de diméthylamine. Sans purifier davantage le résidu de l'évaporation (18 grammes environ), on le décompose par la soude pour préparer la diméthylamine anhydre en solution benzénique.

Préparation de la solution benzénique de diméthylamine anhydre.

(Voy. *Solution benzénique de triméthylamine*, fig. 22 et page 333).

Diméthylamine et méthylamine par méthylation de l'ammoniaque.

Produits :

	Grammes.
Formol à 40 p. 100	250
Chlorure d'ammonium	125

Manipulation. — On introduit le mélange dans un ballon de 500 centimètres cubes muni d'un bouchon à deux trous ; par l'un passe un thermomètre plongeant dans le liquide ; par l'autre un

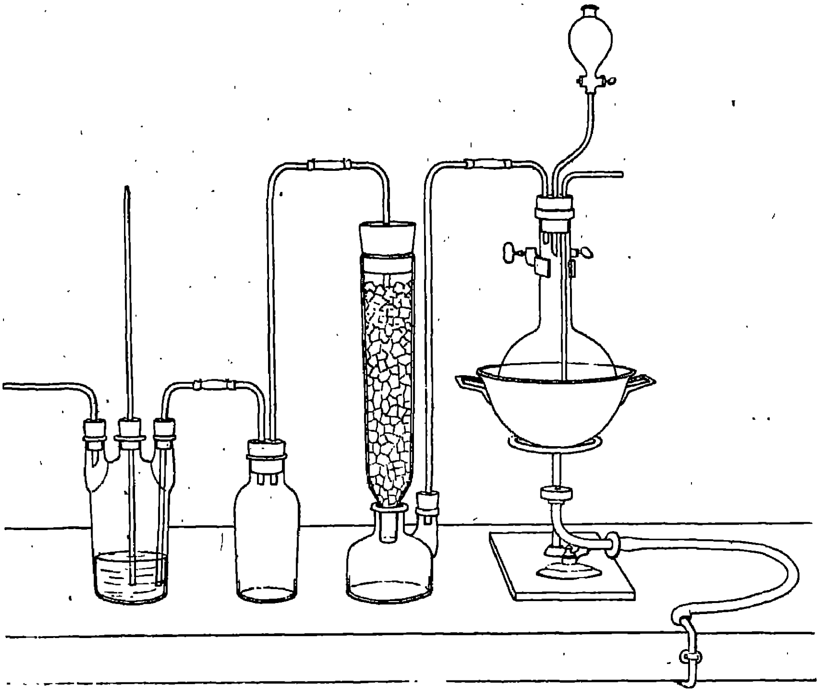


Fig. 22.

tube de dégagement conduisant dans un flacon par l'intermédiaire d'un réfrigérant descendant.

On chauffe à 50° au bain d'huile et on élève progressivement la température jusqu'à atteindre 104° dans l'espace de deux heures ; on maintient cette température de 104° pendant deux heures.

On laisse refroidir pendant la nuit ; le lendemain, on essore les cristaux de chlorure d'ammonium et on ajoute 100 grammes de formol ; on chauffe encore suivant la manière prescrite jusqu'à 115°.

Laisser refroidir pendant la nuit ; essorer le mélange de chlorure d'ammonium et de chlorhydrate de méthylamine qui s'est séparé et extraire le chlorhydrate de méthylamine par l'alcool chaud ; essorer après refroidissement; introduire le liquide filtré dans une capsule et l'évaporer au feu direct en ayant soin que la

température de la masse ne dépasse pas 120°. On concentre jusqu'à pellicule et on laisse refroidir dans un dessiccateur en présence d'acide sulfurique ; après quelques heures le liquide se prend en une masse solide. On coupe cette masse en morceaux ; on l'introduit dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux où on la chauffe au bain-marie avec 100 centimètres cubes de chloroforme. On filtre chaud et on évapore 75 centimètres cubes de chloroforme. Le sirop résiduel est versé dans une capsule et abandonné dans un dessiccateur, sur de l'acide sulfurique, où il se prend en masse.

Rendement : 75 grammes.

Ethylchlorodiméthylcarbinol.

$$CH^2Cl.\underset{\displaystyle C^2H^5}{\underset{|}{C}}OH.CH^3$$

Exemple de réaction de Grignard.

Produits :

	Grammes.
Chloracétone	45
Éther anhydre	125
Bromure d'éthyle	75
Magnésium	15

Appareils. — Un ballon de 1 litre muni d'un réfrigérant Vigreux et d'une ampoule à brome ; le tout bien sec.

Manipulation. — Couvrir presque complètement le magnésium avec de l'éther ; laisser tomber dans l'éther un petit cristal d'iode, et quand l'attaque est commencée, ajouter peu à peu le bromure d'éthyle dissous dans le reste de l'éther, en attendant, avant une nouvelle addition, que la réaction se soit en partie calmée. Décomposer par de la glace et de l'acide sulfurique étendu à 10 p. 100. Séparer l'éther ; le sécher sur du sulfate de soude ; évaporer l'éther ; distiller le résidu dans le vide et recueillir ce qui passe de 60° à 100°. Redistiller à la pression ordinaire.

Ebullition : 150°.

Rendement : 25 grammes.

Cette chlorhydrine n'est pas tout à fait pure, parce qu'elle est mélangée à un alcool non chloré (éthylamylcarbinol), dû à une réaction compliquée, et qui bout au même point que la chlorhydrine.

Diméthylaminodiméthyléthylcarbinol.

Produits :

	Grammes.
Chlorodiméthyléthylcarbinol	19,5
Solution benzénique de diméthylanhydre à 25 p. 100.	90

Manipulation. — Mélanger en refroidissant. Chauffer un jour à 125° en tubes scellés (1). Essorer les cristaux, les laver avec du benzène. Réunir les eaux mères benzéniques. Chasser l'excès de diméthylamine et une partie du benzène. Extraire la base jusqu'à faible acidité par HCl dilué. Décanter le benzène. Laver la solution acide à l'éther. Évaporer la solution acide à faible volume. Refroidir et ajouter 20 grammes de lessive de soude, puis 40 grammes de CO^3Na^2. Extraire avec 100 centimètres cubes d'éther en deux fois. La base distille à 74-75° sous une pression de 29 millimètres et à 150-154° sous pression ordinaire.

Bromobenzène.

Produits :

	Grammes.
Benzène	225,0
Chlorure d'aluminium	12,5
Brome	320,0

Appareils. — Ballon de 1 litre muni d'un tube à brome et d'un réfrigérant à reflux continué par un tube de verre recourbé vers le bas et plongeant dans de l'eau par l'intermédiaire d'un tube à boules. Appareil pour entraîner à la vapeur d'eau.

Manipulation. — Mélanger le benzène et le chlorure d'aluminium. Ajouter le brome goutte à goutte en chauffant très légèrement. Dès que la réaction est amorcée, cesser de chauffer. L'intro-

(1) Pour la fermeture des tubes scellés, voy. l'ouvrage de Vigreux.

duction du brome doit durer quatre à six heures. Laver trois fois à l'eau. Distiller dans un courant de vapeur d'eau jusqu'à ce qu'apparaisse le dérivé dibromé qui est cristallisé. Sécher sur $CaCl^2$. Distiller :

De 90 à 130°..............	Benzène.
De 130 à 155°..............	20 gr. environ (mélange).
De 155 à 159°..............	Bromobenzène.

Rectifier les deux premières portions et séparer les produits bouillant avant 150°. Recueillir ce qui passe entre 155° et 160°.

Rendement : 225 grammes.

Acide benzoïque.

1° Application de la méthode de Grignard.

Produits :

	Grammes.
Magnésium en ruban..............................	2,3
Éther anhydre..............................	10,0
Bromobenzène..............................	16,0
Éther anhydre..............................	40,0

Appareils. — Un ballon de 220 centimètres cubes muni d'un réfrigérant à reflux et d'un tube à brome, le tout bien sec.

Manipulation. — Découper le magnésium en petits fragments ; le placer dans le ballon et le recouvrir *presque* entièrement avec 10 centimètres cubes d'éther. Fixer le réfrigérant et le tube à brome et introduire par ce dernier 3 grammes de bromobenzène. Chauffer légèrement le ballon et y laisser tomber un petit grain d'iode. Au bout de quelques minutes — parfois presque immédiatement — le liquide se trouble, de petites bulles se dégagent et l'iode disparaît. A ce moment on ajoute, goutte à goutte, la solution éthérée de bromobenzène de façon à ce que la réaction ne soit pas trop vive. Abandonner le mélange pendant quatre heures. Refroidir le ballon par de la glace. Remplacer le tube à brome par un tube en verre plongeant dans le liquide et faire passer un lent courant d'acide carbonique bien sec. Durée : deux heures environ. La masse est devenue presque solide. Ajouter 60 centi-

mètres cubes d'éther, des morceaux de glace et un mélange de 15 centimètres cubes d'HCl concentré et 60 centimètres cubes d'eau. Extraire à l'éther. Reprendre l'éther par de la soude à 10 p. 100 jusqu'à franche alcalinité. Décanter la couche aqueuse, la filtrer sur un filtre mouillé et l'aciduler franchement par de l'acide chlorhydrique. L'acide benzoïque se précipite. Recristalliser dans l'eau.

P. F. : 120°.

Rendement : 10 grammes.

2° Application de la méthode de Sandmeyer en partant de l'aniline.

$$C^6H^5.NH^2 + NO^2H + HCl = C^6H^5.N = NCl + 2H^2O;$$
$$C^6H^5N = NCl + KCN = ClK + N^2 + C^6H^5CN$$

Première partie. Diazotation.

Produits :

		Grammes.
A	Aniline	75
	HCl concentré	225
	Eau	250
B	Nitrite de soude	66
	Eau	225

Appareils. — Un bocal résistant de 2 litres. Une ampoule à robinet de 250 centimètres cubes. Un agitateur à ailettes en verre mû par un petit moteur (turbine à eau, moteur électrique ou à gaz).

Manipulation. — Mélanger, dans le bocal, l'aniline, le HCl et l'eau (sol. A). Refroidir par des fragments de glace pour amener la température à 4° et introduire peu à peu, en agitant, la solution B de nitrite de soude. De temps en temps on ajoute des fragments de glace de façon à ce que la température ne dépasse pas 8°.

Deuxième partie.

Produits :

	Grammes.
Sulfate de cuivre	320
Eau	800
Cyanure de potassium	220
Eau	400
Solution de diazo	

Appareils. — Ballon de 2 litres. Un bouchon de caoutchouc à deux trous pour l'entraînement de la vapeur d'eau.

Manipulation. — Dissoudre le sulfate de cuivre dans l'eau bouillante et introduire peu à peu dans la solution maintenue au bain-marie la solution de cyanure de potassium. Opérer sous une hotte à fort tirage, à cause du dégagement de cyanogène et d'acide cyanhydrique, et agiter tout le temps. Laisser refroidir le mélange à 70° ; le maintenir à cette température et y introduire assez lentement la solution de diazo en agitant fréquemment (durée de l'introduction : une heure environ). Chauffer ensuite au bain-marie bouillant pendant une heure, puis entraîner à la vapeur d'eau.

Le nitrile benzoïque décanté est séché sur du chlorure de calcium et distillé. Il bout à 190°.

Rendement : 47 grammes.

Troisième partie. Saponification du nitrile.

Produits :

	Grammes.
Nitrile benzoïque	25
Acide sulfurique	150
Eau	80

Appareils. — Un ballon de 500 centimètres cubes et un réfrigérant.

Manipulation. — Porter lentement à l'ébullition. Une vive réaction se déclare. La laisser se calmer, puis chauffer cinq heures à reflux. Par refroidissement l'acide benzoïque se sépare.

Rendement : 23 grammes.

Autres préparations de l'acide benzoïque.

Oxydation du toluène par le sulfate manganique.

Hydrolyse du phénylchloroforme.

Chauffage du cyanure de potassium avec le benzolsulfonate de potasse : $C^6H^5SO^3K + KCN = C^6H^5CN$.

Chauffage de benzènesulfonate de potasse avec du formiate de potasse : $C^6H^5SO^3K + H.CO^2Na = C^6H^5CO^2H$.

Etc.

Chlorure de benzoyle.

Théorie : $C^6H^5.CO^2H + PCl^5 = C^6H^5COCl + POCl^3 + HCl$.

Produits :

	Grammes.
Acide benzoïque sec	50
Pentachlorure de phosphore	90

Manipulations. — Mélanger (en opérant sous une bonne hotte), dans un ballon de 250 centimètres cubes muni d'un réfrigérant à reflux, l'acide benzoïque et le pentachlorure de phosphore apidement pulvérisé et adapter immédiatement le réfrigérant. La réaction est vive et il se dégage des torrents d'acide chlorhydrique. Quand la réaction est calmée, chauffer au bain-marie pendant cinq minutes. Fractionner. Recueillir la fraction passant avant 120° (oxychlorure de phosphore). Redistiller la fraction passant au-dessus de 150°.

Le chlorure de benzoyle bout à 200°.

Rendement : 46 grammes.

Autres méthodes :

$PCl^3 + 3\ C^6H^5CO^2H$
$POCl^3 + C^6H^5CO^2Na$
$SOCl^2 + C^6H^5CO^2$
$COCl^2$ sur C^6H^6 en présence d'un catalyseur.

Stovaïne.

Chlorhydrate de diméthylaminodiméthyléthylbenzoylcarbinol.

Produits:

		Grammes.
A	Diméthylaminodiméthyléthylcarbinol	5
	Benzène	15
B	Chl. de benzoyle	10
	Benzène	10

Manipulation. — Mélanger A et B, sans refroidir, dans un ballon de 125 centimètres cubes. Réaction violente. Solution parfaite, puis prise en masse par refroidissement. Essorer; laver avec du benzène. Faire cristalliser dans trois fois le poids d'alcool absolu.

P. F. : 174-175°.

Rendement : 90 p. 100.

Constater l'action anesthésique sur le bout de la langue.

PRÉPARATION DE L'AMINOBENZOATE D'ÉTHYLE
(*ANESTHÉSINE*).

Paranitrotoluène.
Acide paranitrobenzoïque.
Acide paraaminobenzoïque.
Aminobenzoate d'éthyle.

1° Nitration du toluène.

Nitrotoluène.

Produits :

	Grammes.
Toluène	500
Acide nitrique à 1,5	2.000

Manipulation. — Introduire l'acide goutte à goutte dans le toluène en maintenant la température au voisinage de 30°. Laisser reposer trois heures. Verser dans 5 litres d'eau glacée ; décanter ; sécher sur $CaCl^2$. Distiller avec précaution sans dépasser 260°. La majeure partie du liquide passe entre 230-255°.

2° Oxydation du paranitrotoluène par le bichromate de potasse.

Acide paranitrobenzoïque.

Produits :

	Grammes.
Paranitrotoluène	28
Bichromate de potasse	100
Acide sulfurique	137
Eau	150

Manipulation. — Chauffer à reflux pendant environ deux jours et demi, jusqu'à coloration franchement verte. Ajouter 200 centimètres cubes d'eau. Entraîner à la vapeur d'eau le nitrotoluène en excès. Essorer. Laver le résidu avec de l'eau bouillante. Laisser refroidir ; filtrer ; précipiter par HCl. Mélanger

la bouillie cristalline avec une lessive alcaline à 10 p. 100 jusqu'à alcalinité faible. Chauffer au bain-marie en agitant jusqu'à dissolution complète. Laisser refroidir. Filtrer ; précipiter l'acide par de l'acide chlorhydrique ; essorer. Faire recristalliser dans de l'alcool à 70°.

P. F. : 238°.

Rendement : 20 grammes.

On peut oxyder également le nitrotoluène par MnO^3K.

Anesthésine.

Aminobenzoate d'éthyle.

1° Acide aminobenzoïque.

Appareil. — Un ballon de 2 litres.

Produits :

	Grammes.
Acide nitrobenzoïque	16,7
Sulfate de fer	195,0
Eau	400,0
Ammoniaque	Q. S.

Manipulation. — Dissoudre l'acide dans 50 grammes d'ammoniaque concentré et 50 grammes H^2O ; verser cette solution ammoniacale, par petites portions, dans la solution bouillante de sulfate de fer. Agiter énergiquement. Ajouter peu à peu assez d'ammoniaque pour rendre légèrement ammoniacal (environ 120 à 150 centimètres cubes).

La solution devient brune et un précipité brun se dépose. Filtrer, laver, concentrer au bain-marie au demi-volume. Filtrer, précipiter par l'acide acétique sans excès (10 centimètres cubes environ).

Essorer le précipité, le laver avec le moins d'eau possible et le sécher. Par l'évaporation des eaux mères, on recueille environ 2 grammes. On obtient en tout 13gr,5 de cristaux qu'on fait recristalliser dans l'eau.

P.F. : 186°.

Aiguilles feutrées solubles dans l'alcool chaud, peu solubles à froid, peu solubles dans l'eau froide, très solubles dans l'acétone.

2º Ether aminobenzoïque.

Produits :

	Grammes.
Acide aminobenzoïque	10
Alcool à 96º	50

Manipulation. — Saturer à froid par HCl et chauffer à l'ébullition pendant une demi-heure. Par refroidissement, le chlorhydrate de l'éther se sépare presque quantitativement. Essorer ; laver avec un peu d'alcool absolu.

Rendement : 10 grammes.

P. F. : 203º en se décomposant.

Il est soluble dans l'alcool et très peu soluble dans l'acétone. Posé sur la langue, il détermine une sensation d'anesthésie brutale et très accentuée.

Le *cycloforme* est l'aminobenzoate de butyle.

L'aminobenzoate du diéthylaminoéthanol est la *novocaïne*.

PRÉPARATION DU QUIÉTOL

Bromhydrate de diméthylaminovaléryloxyisobutyrate de propyle.

Acide chlorooxyisobutyrique.
Chlorooxyisobutyrate de propyle (et d'éthyle).
Diméthylaminooxyisobutyrate de propyle.
Quiétol.

Acide chlorooxyisobutyrique.

Théorie :

$$CH^2Cl.CO.CH^3 \xrightarrow{\ HCN\ } CH^2Cl.\underset{\substack{| \\ CH^3}}{C}OH.CN$$

$$\xrightarrow{\ 2\,H^2O\ } CH^2Cl.\underset{\substack{| \\ CH^3}}{C}OH.CO^2H + NH^3$$

Produits :

Chloracétone	42 grammes.
Acide cyanhydrique à 25 p. 100............	60 —
Ammoniaque..............................	4 gouttes.
HCl fumant..............................	60 c. c.

Appareils. — Un ballon de 500 centimètres cubes surmonté d'un réfrigérant à reflux. Un appareil dégageant de l'acide chlorhydrique.

Manipulation. — Refroidir le ballon en le plongeant dans de l'eau glacée ; y introduire successivement la chloracétone et l'acide cyanhydrique. Quand la température du mélange est descendue à 5°, adapter le réfrigérant et laisser tomber dans le ballon les 4 gouttes d'ammoniaque. Une réaction se déclare. Agiter vivement. Laisser reposer six heures.

Ajouter le HCl fumant. Faire passer 42 grammes de gaz chlorhydrique. Chauffer deux heures à 70°, puis quatre heures à l'ébullition. Pendant le chauffage, recueillir l'acide chlorhy-

drique qui se dégage. Laisser refroidir. Epuiser le résidu avec trois fois 150 centimètres cubes d'éther. Sécher l'éther sur du sulfate de soude anhydre. Evaporer l'éther. Le résidu cristallise. Le traiter par 500 grammes de benzène cristallisable bouillant. Ajouter 25 grammes de sulfate de soude anhydre. Filtrer chaud. L'acide se sépare en paillettes jaunâtres qu'on peut avoir tout à fait incolores par recristallisation dans du benzène en présence de noir animal.

Rendement : 59 grammes.

Propriétés : Aiguilles prismatiques très solubles dans l'eau et dans l'éther, peu solubles dans le benzène froid.

P. F. : 110°.

Chlorooxyisobutyrate d'éthyle.

$$\underset{\displaystyle CO^2C^2H^5}{CH^3COH}.\,CH^2Cl$$

Produits :

	Grammes.
Acide chlorooxyisobutyrique	10
Alcool absolu	30
HCl gazeux	5

Manipulation. — Chauffer cinq heures à reflux. Distiller l'alcool aux trois quarts. Reprendre par l'eau. Extraire à l'éther. Laver l'éther au bicarbonate de soude et à l'eau, puis le sécher sur du sulfate de soude. Evaporer l'éther. Distiller le résidu dans le vide.

P. E. : 85°/11 mm.

Ether propylique.

Produits :

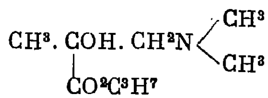
	Grammes.
Acide chlorooxyisobutyrique	115
Alcool propylique	345
HCl gazeux	37

Manipulation. — Chauffer à reflux pendant trois heures. Chasser la majeure partie de l'alcool dans le vide. Terminer comme précédemment.

P. E. : 100°/13 mm.

Rendement : 120 grammes.

Diméthylaminooxyisobutyrate de propyle.



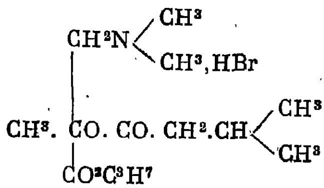
Produits :

	Grammes.
Chlorooxyisobutyrate de propyle	48
Diméthylamine	36
Benzène	120

Manipulation. — Chauffer six heures à 115° dans des tubes scellés. Essorer le chlorhydrate de diméthylamine et opérer comme pour la base de la stovaïne, sauf qu'on n'ajoute pas de soude pour extraire la base, mais seulement du carbonate.

P. E. : 89-91°/12 mm.

Diméthylaminovaléryloxyisobutyrate de propyle.



Produits :

		Grammes.
A	Diméthylaminooxyisobutyrate de propyle	75
	Benzène	96
B	Bromure de valéryle	65
	Benzène	96

Manipulation. — Mélanger et opérer comme pour la stovaïne. Faire recristalliser dans le benzène.

P. F. : 120°.

ACÉTOPHÉNONE (HYPNONE)

Application de la méthode Friedel-Kraft.

Produits :

	Grammes.
Chlorure d'aluminium	135
Benzène sec	180
Chlorure d'acétyle	80

Appareils. — Un ballon de 500 centimètres cubes, un réfrigérant à reflux et un entonnoir à robinet.

Manipulation. — Refroidir par de l'eau glacée le mélange de chlorure d'aluminium et de benzène ; y laisser couler goutte à goutte le chlorure d'acétyle en agitant constamment. Abandonner deux heures à basse température. Verser sur de la glace (avec précaution). Décanter. Laver à l'eau, puis à l'eau contenant un peu de soude, puis encore à l'eau. Sécher sur du sulfate de soude. Rectifier et recueillir ce qui passe entre 190° et 220°.

P. E. : 202°.

P. F. : 20°.

Rendement : 70 grammes.

PRÉPARATION DE LA BROMOVALÉRYLURÉE
(BROMURAL)

Acide valérianique.
Chlorure de valéryle.
Bromure de bromovaléryle.
Bromure de valéryle.
Chlorure de bromovaléryle.

Acide valérianique.

Produits :

		Grammes
A	Eau	80
	SO^4H^2	240
	Alcool amylique	80
B	Eau	360
	Bichromate de potasse finement pulvérisé	200

Appareils. — Un ballon de 1 litre avec réfrigérant et tube à brome.

Manipulation. — Ajouter peu à peu la bouillie B au mélange A. Réaction énergique, ébullition vive. Durée de l'introduction : une heure et demie. Chauffer ensuite à l'ébullition. Entraîner à la vapeur d'eau. Extraire à l'éther. Laver la solution éthérée avec la soude à 10 p. 100 jusqu'à neutralisation.

Evaporer à part la solution éthérée qui contient :

1° Aldéhyde valérique.

2° Valérianate d'amyle.

3° Alcool amylique.

Évaporer dans une capsule, au bain-marie, la solution alcaline aqueuse ; acidifier le résidu par HCl et extraire à l'éther. Distiller l'acide valérianique.

P. E. : 171-175°.

Rendement : 40 grammes.

Chlorure de valéryle.

Produits :

	Grammes.
Acide valérianique	45
Chlorure de thionyle	80

Appareils. — Un ballon de 250 centimètres cubes surmonté d'un réfrigérant à reflux. Un tube pour le dégagement de HCl.

Manipulation. — Chauffer peu à peu le mélange à 60-70°. Elever ensuite progressivement la température jusqu'à 95° pour chasser HCl et l'excès de $SOCl^2$. Distiller et fractionner.

P. E. : 112-115° à la pression ordinaire.

Rendement : 112 grammes, en partant de 109 grammes d'acide.

Bromure de valéryle.

Théorie :

$$3(CH^3)^2.CH.CH^2.CO^2H + P + 5Br = 3R.COBr + PO^3H + 2HBr$$

Produits :

	Grammes.
Acide valérianique	51
Brome	80
Phosphore rouge	10

Manipulation. — Mettre le phosphore dans un ballon; le re couvrir avec de l'acide et y faire tomber goutte à goutte le brome en agitant. Echauffement progressif. HBr se dégage.

Abandonner pendant une nuit. Chauffer au bain-marie jusqu'à ce que HBr ait cessé de se dégager : une à deux heures. Décanter; distiller au bain d'huile à 170°; rectifier.

P. E. : 137-140°.

Rendement : 72 grammes.

Chlorure de bromovaléryle.

Produits :

	Grammes.
Chlorure de valéryle	12,3
Brome	16,3

Appareils. — Un ballon de 125 centimètres cubes, un réfrigérant à reflux, un tube à brome, un tube pour le dégagement de HBr.

Manipulation. — Chauffer le chlorure de valéryle vers 60° et, petit à petit, ajouter le brome. Élever progressivement la température à 100°. Durée : deux heures. Distiller dans le vide.

P. E. : 94-95°/46 mm.; 77-78°/18 mm.

Rendement : 16 grammes.

Bromure de bromovaléryle.

Produits :

	Grammes.
Bromure de valéryle	150
Brome	150

Manipulation. — Introduire le brome goutte à goutte à 80-90°. HBr se dégage. Chauffer ensuite deux heures, au bain-marie bouillant; fractionner le résidu.

P. E. : 186° à la pression ordinaire ; 113°/40 mm. ; 85°/10 mm.

Rendement : 190 grammes.

On peut préparer le bromure de valéryle bromé en une seule opération en employant la quantité suffisante de brome en présence de phosphore rouge.

Urée de l'acide bromovalérianique (Bromural).

Produits :

Urée	10	grammes.
Chlorure de bromovaléryle	13	—

Manipulation. — Chauffer le mélange avec précaution au bain-marie, puis plus haut si aucune réaction ne se déclare. Celle-ci débute généralement vers 130-140°, parfois avant, et elle se manifeste par l'apparition de vapeurs de HCl. Dès qu'elle a débuté, cesser de chauffer. Souvent la réaction se déclare au bain-marie et devient facilement violente ; il faut la modérer aussitôt en trempant le ballon dans l'eau. La réaction est terminée quand la masse, après s'être liquéfiée, redevient solide.

Reprendre par l'eau et faire cristalliser *rapidement* dans l'alcool étendu, ou mieux dans le toluène.

Fond à 154° après deux cristallisations dans le toluène.

ACIDE DIÉTHYLBARBITURIQUE (VÉRONAL)
DIÉTHYLBROMOACÉTYLURÉE (ADALINE)

Ether malonique.
Ethyl et diéthylmalonate d'éthyle.
Acide diéthylbarbiturique (véronal).
Acide malonique.
Acide diéthylacétique.
Chlorure de diéthylacétyle.
Bromure de bromo diéthylacétyle.
Chlorure de bromodiéthylacétyle.
Diéthylbromoacétylurée (adaline).

Malonate d'éthyle.

1°

Produits :

	Grammes.
Acide chloracétique	200
Glace	300
NaOH à 33 p. 100	500
Cyanure de potassium	138

Appareils. — Deux ballons de 2 litres dont un muni d'un réfrigérant à reflux. Une terrine de 10 litres.

Manipulation. — Neutraliser exactement l'acide par de la soude (250 centimètres cubes environ) en refroidissant en présence de la glace. Ajouter un mélange de 138 grammes de KCN bien pulvérisé et de 268 grammes d'eau à la solution ci-dessus portée à 40° . La température monte à 50-60-80°. Après une heure, porter lentement à 100° et maintenir une heure à cette température. Refroidir à 20°. Ajouter 250 grammes de NaOH à 33 p. 100 et chauffer à l'ébullition jusqu'à ce que l'odeur de l'ammoniaque ait disparu. Durée : cinq heures environ. Verser dans une terrine.

Ajouter une solution de $CaCl^2$ à 25 p. 100 jusqu'à ce qu'il ne se fasse plus de précipité (Il faut environ 259 grammes de $CaCl^2$ sec). Filtrer le malonate de calcium après vingt-quatre heures. Laver à l'eau. Sécher au bain-marie, puis à l'étuve à 100°.

Rendement : 280 grammes.

2°

Produits :

	Grammes.
Malonate de chaux	200
Alcool absolu	500

Manipulation. — Verser d'abord 20 grammes de malonate de chaux dans les 500 grammes d'alcool. Faire passer HCl dans le mélange jusqu'à dissolution. Ajouter une nouvelle portion de malonate, puis encore HCl, etc. Saturer finalement de HCl. Abandonner vingt-quatre heures. Ajouter CO^3Ca avec précautions jusqu'à saturation. Distiller la majeure partie de l'alcool dans le vide. Reprendre le résidu par l'éther. Sécher sur $CaCl^2$. Distiller l'éther. Fractionner le résidu.

P. E : 197-198°.

Rendement : 140 grammes.

Ethyl et diéthylmalonate d'éthyle.

1° Monoéthylmalonate d'éthyle.

Produits :

	Grammes.
Éther malonique	16,0
Alcool absolu	25,0
Sodium	2,3
Iodure d'éthyle	17,0
(ou bromure d'éthyle : 12 gr.).	

Appareils. — Un ballon de 125 centimètres cubes muni d'un réfrigérant à reflux.

Manipulation. — Verser l'alcool dans le ballon et y laisser tomber d'abord la moitié du sodium ; puis, quand il est dissous, la moitié

de ce qui reste, et enfin le dernier quart. Adapter le réfrigérant et verser le malonate d'éthyle par son extrémité libre. Prise en masse après quelques minutes. Ajouter, toujours par le réfrigérant, l'iodure d'éthyle en plusieurs portions. Chauffer ensuite pendant une heure et demie. Distiller l'alcool. Reprendre par de l'eau et extraire avec de l'éther. Distiller l'éther après dessiccation sur du sulfate de soude anhydre. Fractionner le résidu.

P. E. : 206-208°.

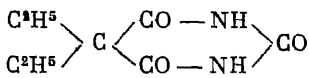
Rendement : 15 grammes.

2° Diéthylmalonate d'éthyle.

Comme le précédent. On répète sur l'éthylmalonate d'éthyle ce qui a été fait sur le malonate.

P. E. : 218°.

Diéthylmalonylurée ou véronal.



Produits :

		Grammes
A	Diéthylmalonate d'éthyle	20,0
A	Alcool	50,0
A	Urée	6,0
B	Sodium	4,6
B	Alcool	50,0

Manipulation. — Chauffer à l'ébullition la solution alcoolique d'urée et de diéthylmalonate d'éthyle dans un ballon de 250 centimètres cubes muni d'un réfrigérant à reflux et y ajouter, d'un seul coup, la solution d'éthylate de sodium. Continuer l'ébullition pendant quatre heures en laissant peu à peu la solution se concentrer. Chauffer vers la fin à 115° au bain d'huile. Evaporer l'alcool après neutralisation exacte. Reprendre par de l'eau et ajouter un peu de HCl pour acidifier très légèrement. Abandonner le mélange à basse température pendant douze heures. Recristalliser la diéthylmalonylurée dans de l'alcool à 80°. P. F : 190°.

Rendement : 8 à 10 grammes.

Acide diéthylacétique.

1° Acide diéthylmalonique.

Produits :

		Grammes.
A	Diéthylmalonate d'éthyle	21,5
	Alcool	40,0
B	KOH	15,0
	H^2O	15,0

Manipulation. — Dissoudre l'éther diéthylmalonique dans l'alcool et y ajouter la lessive (B) de potasse chaude en agitant : l'éther entre peu à peu en solution.

Le lendemain, distiller la plus grande partie de l'alcool. Délayer le résidu avec de l'eau. Neutraliser exactement par HCl et ajouter $CaCl^2$ (dissous dans le moins d'eau possible) jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de précipité de diéthylmalonate de chaux. Essorer. Laver à l'eau, puis délayer le précipité dans ce liquide. Mettre l'acide en liberté par HCl. Extraire à l'éther. *Sécher soigneusement* la solution éthérée avec SO^4Na^2. Evaporer l'éther. Le résidu cristallise.

P. F. : 123°.

Rendement : 13gr,5 (84 p. 100).

Un peu d'éther échappe à la saponification totale.

2° Acide diéthylacétique.

Chauffer 37 grammes d'acide diéthylmalonique à 190° pendant un quart d'heure dans une cornue à col incliné vers le haut. CO^2 se dégage. Distiller ensuite en abaissant le col de la cornue. Distille à 192°.

Rendement : 19gr,1, soit 82 p. 100.

Bromure de bromodiéthylacétyle.

$(C^2H^5)^2CBr.COBr$

1° Bromure de diéthylacétyle.

Produits :

	Grammes.
Brome	34,5
Phosphore rouge	4,2
Acide diéthylacétique	25

Appareil. — Ballon de 125 centimètres cubes, surmonté d'un tube réfrigérant et muni d'un tube à brome.

Manipulation. — Mettre le phosphore dans le ballon, le recouvrir avec l'acide et, sans refroidir, ajouter le brome goutte à goutte. La température du mélange s'élève un peu et HBr se dégage. Quand tout le brome est ajouté, laisser reposer deux heures. Décanter s'il y a lieu et distiller le liquide.

P. E. : 153-158°.

Rendement : 34 grammes.

2° Bromure de bromodiéthylacétyle.

Produits :

	Grammes.
Bromure de diéthylacétyle	34
Brome	31

Appareil. — Même appareil.

Manipulation. — Laisser tomber goutte à goutte le brome dans le bromure et chauffer progressivement à 100°. HBr se dégage et le brome disparaît lentement. Durée d'introduction : trois heures à quatre heures.

Distiller dans le vide. La presque totalité bout à 95-100° sous 26 millimètres de pression.

Rendement : 40 grammes.

Chlorure de diéthylacétyle.

Produits :

	Grammes.
Acide diéthylacétique	89
Trichlorure de phosphore	45

Manipulation. — Chauffer l'acide à 60° et y mélanger peu à peu le chlorure en chauffant graduellement à 100°. Décanter. Distiller dans le vide en ayant soin de bien refroidir le récipient où on recueille le chlorure.

On obtient 89 grammes de chlorure bouillant à 67-75° sous 30 millimètres et à 134-141° sous la pression ordinaire.

Chlorure de bromodiéthylacétyle.

Produits :

	Grammes.
Chlorure de diéthylacétyle	50
Brome	50

Appareils. — Un ballon de 250 centimètres cubes muni d'un réfrigérant à reflux et d'un tube à brome.

Manipulation. — Chauffer à 100° au bain-marie, à reflux, et ajouter le brome, goutte à goutte, en attendant que la décoloration se fasse après chaque addition. HBr se dégage et doit entraîner très peu de Br si l'opération est bien conduite. Vers la fin, cependant, le brome est fixé plus difficilement et est entraîné sensiblement. L'opération dure plusieurs heures. Distiller dans le vide ; le chlorure cherché passe à 100° sous pression de 19 millimètres.

Rendement : 50 grammes.

Urée de l'acide bromodiéthylacétique ou adaline.

Produits :

	Grammes.
Urée	6
Bromure de bromodiéthylacétyle	15

Manipulation. — Chauffer au bain-marie en agitant jusqu'à ce que le mélange se prenne en masse (il doit se dégager de l'acide bromhydrique). Laisser refroidir. Reprendre par l'eau et 1 gramme de carbonate de soude. Essorer. Faire recristalliser dans quatre fois le poids d'alcool bouillant auquel on ajoute peu à peu deux fois son volume d'eau.

P.F. : 115-117°.

Rendement : environ 8 grammes.

PRÉPARATION DE L'ADRÉNALINE A PARTIR DES CAPSULES SURRÉNALES DU CHEVAL

(**Méthode de G. Bertrand**).

600 grammes de glandes de cheval débarrassées de la graisse qui y est attachée sont finement broyées et mélangées dans un bocal de 2 litres avec 5 grammes d'acide oxalique et assez d'alcool à 95° pour que le bocal soit rempli jusqu'au bord ; on bouche soigneusement et on laisse en contact deux jours en agitant souvent. On jette le tout sur une toile et on exprime à la presse. La solution filtrée est concentrée dans le vide de manière à chasser l'alcool; il se sépare un grande quantité de lécithine fortement colorée et de graisses. Pour enlever ces lipoïdes, on agite doucement avec de l'éther de pétrole et on laisse reposer dans une allonge à robinet. On précipite la couche inférieure par l'acétate neutre de plomb en se gardant d'en ajouter le moindre excès (en cas d'excès on ajoute SO^2H^4). Filtrer; concentrer dans le vide jusqu'à volume de 200 centimètres cubes et ajouter un léger excès de NH^3. On abandonne à l'abri de l'air, dans un endroit frais.

Rendement : 0gr,80 à 1 gramme.

Purification. — Redissoudre l'adrénaline dans deux fois et demie environ son poids de SO^4H^2 à 10 p. 100 ; ajouter à la solution son volume d'alcool ; filtrer et précipiter par AzH^3.

Adrénaline synthétique (1).

Les étapes de la préparation de l'adrénaline sont :

La chloracétylpyrocatéchine ;

(1) Nous ne donnons ici que la préparation de la méthylaminoacétopyrocatéchine qui, par réduction, fournirait l'adrénaline racémique, la réduction elle-même et le dédoublement de l'adrénaline racémique étant des opérations trop délicates pour pouvoir être exécutées par des débutants et, au surplus, la préparation de la chloracétylpyrocatéchine étant seule une opération classique dont il est bon de connaître un type.

La méthylaminoacétopyrocatéchine ;
L'adrénaline racémique ;
L'adrénaline lévogyre.

1° Chloracétopyrocatéchine.

$C^6H^3(OH)^2\,CO\,CH^2Cl$

Produits :

	Grammes.
Pyrocatéchine	50
Acide monochloracétique	50
Oxychlorure de phosphore	50

Manipulation. — Le mélange des trois substances est introduit dans un ballon de 1 500 centimètres cubes muni d'un réfrigérant à reflux et d'un tube pour le dégagement du gaz chlorhydrique. On chauffe au bain-marie pendant une heure. On ajoute alors 500 centimètres cubes d'eau bouillante pour dissoudre la masse et on abandonne dans un endroit frais pendant deux jours. Les cristaux sont essorés et recristallisés dans un peu d'eau bouillante en présence de noir animal. On obtient un produit cristallisé en aiguilles jaunâtres, très irritant pour la muqueuse nasale, fondant à 173°.

Rendement : 30 grammes.

2° Méthylaminoacétopyrocatéchine.

$C^6H^3(OH)^2CO.CH^2NCH^3H$

Produits :

Chloracétopyrocatéchine	10 grammes.
Méthylamine (solution aqueuse à 40 p. 100)	20 c. c.

Manipulation. — La chloracétopyrocatéchine, finement pulvérisée, est mélangée avec 5 centimètres cubes d'alcool. Au mélange, refroidi par de la glace et du sel, on ajoute 20 centimètres cubes de solution de méthylamine. Le liquide s'échauffe. Quand la réaction est terminée, on agite pendant quelques instants et on laisse déposer pendant la nuit ; on essore les cristaux et on les purifie en les dissolvant dans un peu d'acide chlorhydrique dilué ; on filtre et on précipite par l'ammoniaque en quantité juste nécessaire. Le précipité est essoré, lavé avec peu d'eau glacée, de l'alcool et de l'éther. Poudre cristalline jaunâtre.

Rendement : 5 grammes.

DÉRIVÉS DU MERCURE (1).

$$C^6H^4 \begin{cases} Hg.O \\ CO \end{cases}$$

Produits :

	Grammes.
Benzoate de soude	15
Acétate mercurique	15

Manipulation. — Dissoudre séparément les deux sels dans 50 centimètres cubes d'eau, mélanger les solutions en agitant vivement. Le benzoate de mercure se sépare presque insoluble ; le laver à l'eau froide, le sécher, le faire cristalliser dans du chloroforme. Aiguilles fondant à 165°. Ce sel est le véritable benzoate de mercure officinal donnant de l'oxyde de mercure avec la soude, libérant son acide benzoïque par les acides. Chauffé à 150-175°, il se transforme en anhydride mercurobenzoïque par suite de la fixution du mercure sur le noyau.

La benzoate de mercure bien desséché est chauffé dans un ballon, au bain d'huile, à 160-175°, jusqu'à ce qu'une parcelle du produit se dissolve dans la soude sans donner de précipité jaune d'oxyde de mercure. (Pendant ce chauffage, l'acide benzoïque libéré se sublime.) On lave à l'éther pour enlever l'acide benzoïque.

On obtient une poudre blanche qui possède des propriétés basiques et des propriétés acides ; elle se dissout à la fois dans la soude pour donner le sel :

$$C^6H^4 \begin{cases} CO^2Na \\ Hg\,OH \end{cases}$$

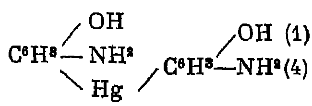
et dans l'acide acétique pour donner le sel :

$$C^6H^4 \begin{cases} CO^2H \\ Hg\,CO^2CH^3 \end{cases}$$

(1) Les deux combinaisons mercurielles dont nous décrivons ici la préparation ne sont pas employées en médecine. Nous la donnons néanmoins comme type de préparation de complexes contenant le mercure dans le noyau, car nous pensons que les complexes de ce genre joueront un rôle de plus en plus grand dans la thérapeutique antisyphilitique.

Cependant, la solution acétique précipite par le chlorure de sodium (ajouté sans excès) : le sel chlorhydrique étant peu soluble dans l'eau (1).

Dioxydiaminomercurobenzol (2).



Les étapes de la préparation de ce complexe sont les suivantes :

Nitrophénol ;

Acétate de mercurenitrophénol ;

Dioxydinitromercurobenzol ;

Dioxydiaminomercurobenzol.

1° Acétate de p-nitrophénolmercure.

Produits :

	Grammes.
Nitrophénol sodique	16,2
Acétate de mercure	31,8
Acide acétique	10

Manipulation. — Dissoudre le nitrophénate dans le moins d'eau bouillante possible et y ajouter une solution aqueuse concentrée chaude d'acétate de mercure additionnée de 10 grammes d'acide acétique. L'acétate de mercurenitrophénol se sépare bientôt presque quantitativement. Le laver à l'eau froide et le faire sécher.

(1) Rappelons que le salicylate de mercure employé en pharmacie (en combinaison avec le méthylarsinate de soude : Énésol) contient également le mercure dans le noyau.

(2) Ce corps est analogue au salvarsan ; sa préparation fournit un type assez complet de préparation de complexe mercuriel.

2° Dinitrophénolmercure.

Produits:

	Grammes.
Acétate de *p*-nitrophénolmercure	19,3
Solution titrée de sulfure de sodium (1) correspondant à 3,9 de Na^2S.	

Manipulation. — Dissoudre l'acétate de mercurenitrophénol dans de la soude diluée, filtrer, saturer la solution par CO^2, essorer l'hydrate de mercure nitrophénol qui se précipite et le laver à l'eau.

Suspendre l'hydrate dans de l'eau, le dissoudre dans la quantité juste nécessaire de soude. Filtrer, ajouter assez d'eau pour faire 500 centimètres cubes, puis la quantité de solution de sulfure sodique correspondant à $3^{gr},9$ de Na^2S. Chauffer trois heures au bain-marie. Du sulfure de mercure se sépare; filtrer chaud. Par refroidissement, se sépare le sel de soude de dioxydinitromercurobenzol.

Rendement : 6 grammes.

Le précipité de sulfure de mercure contient encore une certaine quantité de dioxydinitromercurobenzol, qu'on retire par lavages avec une solution de NaCl (sinon le sulfure de mercure traverse les filtres à l'état colloïdal) et qu'on précipite de la solution filtrée par SO^4H^2 ($2^{gr},50$).

3° Dioxydiaminomercurobenzol.

Produits :

	Grammes.
Dinitrodiphénolmercure (sel sodique)	6
Hydrosulfite de soude	120
Carbonate de soude	75

Manipulation. — Dissoudre l'hydrosulfite dans 50 grammes d'eau contenant le carbonate de soude et ajouter à cette solution celle de dinitrophénolmercure sodique dans le moins d'eau pos-

(1) Cette solution, qu'il convient de préparer à 10 p. 100 environ, s'altère assez rapidement; la titrer avant l'emploi.

sible. Chauffer le mélange à 60° jusqu'à ce qu'il ne donne plus de coloration jaune avec la soude. Acidifier par de l'acide acétique. Un précipité lourd se sépare, le décanter, le dissoudre dans très peu d'acide chlorhydrique dilué. Filtrer la solution et y ajouter un excès d'acide chlorhydrique concentré qui précipite le chlorhydrate de diaminodioxymercurobenzol sous la forme d'aiguilles blanches qu'on essore et qu'on lave avec un peu d'alcool.

Rendement : 4 grammes.

La solution aqueuse du chlorhydrate précipite la base libre par addition de carbonate de soude. Cette base est cristallisée, peu soluble dans l'eau, soluble dans les alcalis dilués. La solution alcaline est rapidement oxydée par l'air, et du mercure se sépare.

DÉRIVÉS DE L'ARSENIC

Préparation de l'arsénobenzol (606).

Cette préparation comporte celle de l'acide anilarsinique ou atoxyl, de l'acide oxyphénylarsinique, de l'acide oxynitrophénylarsinique.

1° Acide anilarsinique.

Produits:

	Cent. cubes.
Acide arsénique com. (76 p. 100)	200
Aniline	280

Manipulation. — Chauffer dans une terrine, au bain d'huile à 120-140°, l'acide arsénique liquide jusqu'à ce qu'il perde la majeure partie de son eau (douze à quinze heures).

Refroidir l'aniline à 0° et l'ajouter peu à peu à l'acide arsénique en agitant. Le mélange s'épaissit et se laisse finalement granuler, puis pulvériser.

200 grammes du mélange pulvérisé sont introduits dans un matras d'Erlenmeyer et chauffés à 160° au bain d'huile. A cette température le mélange fond ; on l'agite constamment jusqu'à ce qu'il soit fondu complètement, puis on adapte au vase un réfrigérant à reflux. On chauffe d'abord une demi-heure de 160 à 170° puis une heure de 180 à 185°. On laisse un peu refroidir et on ajoute 225 centimètres cubes de soude à 25 p. 100 diluée avec 225 centimètres cubes d'eau. Une partie de la masse se dissout, l'autre (aniline) se sépare.

(1) La préparation de l'arsénobenzol, telle que nous la donnons ici, a été décrite dans ses moindres détails dans le *Journal of the american chemical Society*, XLI, mais il ne faudrait pas croire qu'elle conduit sûrement à un produit utilisable; s'il est relativement aisé de préparer de 'arsénobenzol ou, du moins, un produit qui y ressemble, il est très difficile de préparer de l'arsénobenzo non toxique.

Après complet refroidissement, on sépare la couche inférieure; on l'agite avec de la terre d'infusoires pour la clarifier et on filtre. Au filtrat on ajoute 100 centimètres cubes d'acide chlorhydrique à 25 p. 100 de HCl, puis, en prélevant chaque fois 25 centimètres cubes du mélange, on établit la quantité d'acide chlorhydrique supplémentaire à ajouter afin d'avoir le dépôt le plus abondant. Quand la réaction s'est faite d'une façon normale, le mélange se prend en masse; on laisse refroidir une heure, on essore le précipité, on le suspend dans 200 centimètres cubes d'eau et on l'essore de nouveau.

On fait recristalliser dans de l'eau bouillante.

Rendement : 30 p. 100 de la théorie.

2° **Acide phénolarsinique** (acide 4 oxyphénylarsinique).

$$AsO^3H^2 — C^6H^4 — OH$$

Produits :

	Grammes.
Acide anilarsinique	22,0
Nitrite de sodium	7,5

Manipulation. — On dissout dans un ballon de deux litres l'acide arsanilique dans 400 centimètres cubes d'acide sulfurique à 5 p. 100, on ajoute le nitrite de sodium dissous dans très peu d'eau et on chauffe au bain-marie jusqu'à ce que l'azote ait cessé de se dégager.

On ajoute au mélange assez d'eau de baryte pour précipiter l'acide sulfurique (jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de précipité), on filtre et on évapore le liquide à sec dans le vide.

On extrait le résidu avec de l'alcool à 50 p. 100 bouillant. Par refroidissement, le sel sodique de l'acide oxyphénylarsinique se sépare.

3° **Acide 3 nitro 4 hydroxyphénylarsinique.**

$$C^6H^3 \begin{cases} OH & 4 \\ NO^2 & 3 \\ AsO^3H^2 & 1 \end{cases}$$

Produits :

Oxyphénylarsinate de soude		14 grammes.
Acide sulfurique		4 cent. cubes.
Mélange nitrant.	Acide sulfurique	4 —
	Acide nitrique (D = 1,4)	4 —

Manipulation. — On dissout l'acide oxyphénylarsinique dans l'acide sulfurique concentré refroidi à 0°; on ajoute à la solution, peu à peu et en agitant, le mélange nitrant ; on laisse ensuite monter la température jusqu'à 10° et on dilue le mélange avec 225 centimètres cubes d'eau.

Après quarante-huit heures de repos, on essore l'acide nitré.

Rendement : 65 p. 100.

4° **Dioxydiaminoarsénobenzol** (arsénobenzol, 606).

(Kober, *Journal of the american Society*, t. XLI).

Produits :

Acide nitro oxyphénylarsinique	8 gr. 5
Chlorure de magnésium	22 grammes.
Hydrosulfite de soude	110 —
Lessive de soude à 40 p. 100	5 cent. cubes.

Manipulation. — Dans un matras d'un litre, on dissout le chlorure de magnésium dans 550 centimètres cubes d'eau, puis on ajoute l'hydrosulfite de soude qui se dissout rapidement.

On prépare à part une dissolution de l'acide nitré dans 200 centimètres cubes d'eau additionnés de 6 centimètres cubes de soude à 40 p. 100; on mélange cette solution à celle d'hydrosulfite ; on chauffe d'abord à 40° pour que le trouble formé se rassemble ; on filtre rapidement et on chauffe la solution filtrée à 50-60°. L'arsénobenzol se sépare lentement sous forme d'une poudre jaune ; on essore et on lave avec de l'eau glacée.

Le précipité est placé dans une capsule de porcelaine, mis en suspension dans 40 centimètres cubes d'eau à 0° et dissous dans 15 centimètres cubes de soude à 8 p. 100. On filtre pour éliminer les impuretés. A la solution filtrée on ajoute 15 centimètres cubes d'un mélange à parties égales d'acide chlorhydrique fumant

et d'eau qui précipite, puis redissout la base. On dilue la solution avce 170 centimètres cubes d'eau glacée et on la verse peu à peu dans 325 centimètres cubes d'acide chlorhydrique concentré dilué de son poids d'eau et refroidi à 0°. Le chlorhydrate de l'arsénobenzol, peu soluble dans l'acide chlorhydrique en excès, se précipite. On l'essore et le sèche dans le vide sur du chlorure de calcium.

Rendement : 75 p. 100.

PRÉPARATION DE LA TYRAMINE

Hydroxyphényléthylamine.

$OH—C^6H^4—CH^2—CH^2—NH^2$

Cyanure de benzyle.
Nitrocyanure de benzyle.
Aminocyanure de benzyle.
Hydrooxycyanure de benzyle.
Tyramine.

1° Cyanure de benzyle.

Produits :

Cyanure de potassium à 90 p. 100......	60 grammes
Chlorure de benzyle....................	100 —
Alcool..................................	100 cent. cubes.

Appareils. — Un ballon de 500 centimètres cubes muni d'un réfrigérant à reflux.

Manipulation. — Dans le ballon on verse le cyanure de potassium dissous dans 55 centimètres cubes d'eau. On porte à 60° et on laisse tomber peu à peu, par le réfrigérant, le mélange de chlorure de benzyle et d'alcool. On chauffe trois heures au bain-marie en faisant grande attention aux soubresauts.

Il se forme deux couches : l'inférieure, aqueuse, contient beaucoup de chlorure de potassium ; on décante la solution supérieure alcoolique, on distille à la pression ordinaire ; il passe d'abord de l'eau et de l'alcool ; on recueille ce qui passe entre 210 et 235°.

Rendement : 75 p. 100.

2° Cyanure de paranitrobenzyle.

Produits :

	Grammes.
Cyanure de benzyle..................................	117
Acide nitrique (D = 1,52)............................	700

Manipulation. — L'acide nitrique est fortement refroidi dans un ballon par un mélange de glace et de sel et on y ajoute goutte à goutte le cyanure de benzyle. On agite vivement et on s'arrange pour que la température ne dépasse pas 7°. Quand l'addition est terminée, on abandonne le mélange pendant une demi-heure, puis on le verse sur une grande quantité de glace. Au bout de quelques instants le liquide se prend en une masse de cristaux. On obtient le dérivé paranitré pur par deux cristallisations dans l'alcool.

Le produit pur fond à 117°.

Rendement : 100 grammes.

3° Cyanure de paraaminobenzyle.

Produits :

Cyanure de paraaminobenzyle	16 gr. 2
Étain métallique	22 grammes.
HCl fumant	100 cent. cubes.
Alcool	200 —

Manipulation. — On met le dérivé nitré dans un ballon avec l'étain et l'alcool et on ajoute peu à peu HCl. On agite fréquemment et on règle l'addition de façon à ce que la température ne dépasse pas 25°. Quand la plus grande partie de l'étain est dissoute, on élève la température à 50° et on agite fréquemment jusqu'à ce qu'une petite portion du liquide soit complètement soluble dans la soude en donnant une coloration légèrement jaune. On évapore l'alcool dans le vide jusqu'à commencement de cristallisation du chlorostannate de la base. On redissout ce dernier dans un peu d'eau. On alcalinise fortement par la soude en refroidissant, et on extrait à l'éther. Par évaporation du solvant, on obtient l'amine qui cristallise.

Recristallisée dans l'alcool, elle fond à 46°.

Rendement : 85 p. 100.

4° Cyanure de parahydroxybenzyle.

Produits :

	Grammes
Cyanure de paraaminobenzyle	6,6
Nitrite de soude	4,0

Appareils. — Un ballon d'un litre muni d'un bouchon à trois trous : par l'un des trous passe un thermomètre, et par l'autre un tube à brome, ces deux instruments arrivant juste à quelques millimètres du fond du ballon.

Manipulation. — On met dans le ballon 200 centimètres cubes d'eau et 20 centimètres cubes d'acide sulfurique concentré, et on chauffe à l'ébullition. On ajoute alors le cyanure d'aminobenzyle : le sulfate de la base qui se précipite tout d'abord se redissout rapidement. On règle la température de façon que le liquide soit presque bouillant, puis on introduit peu à peu la solution de 4 grammes de nitrite de soude dans 40 centimètres cubes d'eau. L'addition doit durer environ quinze minutes et pendant ce temps on maintient la température du liquide entre 95 et 100°. L'azote se dégage régulièrement sans vapeurs nitreuses. On ajoute alors 50 centimètres cubes d'eau et on chauffe à l'ébullition. On décolore la solution par 5 grammes de charbon animal et on filtre. On refroidit la liqueur filtrée et on extrait deux fois avec de l'éther. On lave la solution éthérée, d'abord avec 25 centimètres cubes de solution saturée de bicarbonate de soude, puis avec 25 centimètres cubes d'eau; le solvant est évaporé à la pression ordinaire, puis dans le vide. Le résidu est constitué par une masse cristalline.

On purifie le produit par distillation dans le vide. Il distille à 210° sous une pression de 10 millimètres. On l'obtient ainsi sous forme de cristaux incolores fondant à 67-71°.

Rendement : 5gr,5, soit 83 p. 100 de la théorie.

Chlorhydrate de tyramine.

Produits :

Cyanure d'hydroxybenzyle	5 grammes.
Sodium	10 —
Alcool absolu	90 cent. cubes.

Appareils. — Un ballon de 500 centimètres cubes muni d'un réfrigérant à reflux et chauffé sur une toile d'amiante.

Manipulation. — Verser le cyanure d'hydroxybenzyle dans le ballon avec 50 centimètres cubes d'alcool absolu. Faire bouillir et ajouter, par le réfrigérant, les 10 grammes de sodium coupé en

gros morceaux, en laissant entre chaque addition un intervalle de cinq minutes. On chauffe une demi-heure et on ajoute 20 centimètres cubes d'alcool pour faciliter la dissolution du sodium. On chauffe à l'ébullition pendant encore un quart d'heure et on ajoute 20 centimètres cubes d'alcool. Quand tout le métal a disparu, on distille dans le vide jusqu'à réduction à environ 50 centimètres cubes. On refroidit et on ajoute assez de HCl pour obtenir une réaction acide au tournesol. On extrait avec 200 centimètres cubes d'éther pour séparer le crésol qui s'est formé. La couche aqueuse est rendue fortement alcaline par l'addition de carbonate de soude, puis est extraite avec deux fois 150 centimètres cubes d'alcool amylique. L'extrait alcoolique est séché sur le carbonate de soude anhydre. On filtre et on extrait à trois reprises avec, chaque fois, 100 centimètres cubes de HCl normal, puis avec 100 centimètres cubes d'eau. La solution acide est évaporée dans le vide et on obtient comme résidu le chlorhydrate de tyramine presque pur.

Les rendements atteignent 3 grammes.

Pour le purifier, on le traite par 1 centimètre cube d'acide chlorhydrique concentré et 25 centimètres cubes d'alcool absolu. On chauffe au bain-marie pour dissoudre le mélange. On filtre bouillant et on laisse refroidir.

Le chlorhydrate se sépare sous la forme d'aiguilles soyeuses qu'on essore et qu'on lave avec un peu d'alcool absolu.

Le produit pur fond à 280°.

PRÉPARATION DU GLYCÉROPHOSPHATE DE CHAUX

L'éthérification de l'acide glycérophosphorique par la glycérine fournit plusieurs éthers et, théoriquement, leur nombre est considérable. La plupart sont aisément saponifiés pendant le traitement et il ne reste en définitive que les deux éthers α-α et α-β dont il a été question dans la leçon sur les phosphatides.

Produits :

	Grammes.
Acide phosphorique cristallisé	300
Glycérine	300

Manipulation. — Chauffer pendant quarante heures en remuant de temps en temps et en maintenant la température dans le voisinage de 140°. La masse devient noire, visqueuse et mousseuse ; la traiter par 1230 grammes d'eau et environ 200 grammes de carbonate de chaux jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus d'acide carbonique. Filtrer, laver le précipité avec un peu d'eau, ajouter du lait de chaux à la liqueur filtrée jusqu'à faible alcalinité. Filtrer, saturer d'acide carbonique de façon à obtenir une liqueur à peine acide. Filtrer, évaporer dans une capsule jusqu'à apparition d'un précipité abondant. Ajouter un volume d'alcool à 80° et essorer le précipité. Pour avoir un produit bien blanc, on reprend le précipité par assez d'eau pour obtenir une dissolution complète ; on ajoute quelques grammes de noir animal, on filtre et on porte lentement au bain-marie à la température de 95°. On essore bouillant et on lave avec de l'alcool à 50°.

Titrage des glycérophosphates. — Les glycérophosphates dibasiques, tels que le glycérophosphate de chaux du commerce, sont alcalins à l'hélianthine, neutres à la phtaléine, très légèrement alcalins au tournesol. Les glycérophosphates monobasiques sont neutres à l'hélianthine, acides à la phtaléine.

Pour titrer un glycérophosphate ou un acide glycérophospho-

rique, on neutralise, s'il y a lieu, très exactement à la phtaléine et on titre l'alcalinité restante en présence d'hélianthine.

Le glycérophosphate de chaux du commerce est titré de la façon suivante (François) :

On pèse exactement 0gr,210 de glycérophosphate, on le dissout dans 500 centimètres cubes d'eau, on ajoute une goutte d'hélianthine et on titre par l'acide sulfurique N/10. Pour 0gr,210 de glycérophosphate, il faut exactement 10 centimètres cubes d'acide sulfurique N/10. Si on a employé par exemple 8 centimètres cubes d'acide, c'est que le glycérophosphate ne contenait que 80 p. 100 de monoéther.

PRÉPARATION DE LA LÉCITHINE EN PARTANT DU JAUNE D'ŒUF

Appareils. — Un flacon d'un litre à large ouverture bien bouché ; un appareil à distiller de l'acétone ; un appareil à distiller de l'alcool dans le vide.

Produits :

	Grammes.
Œufs en poudre (genre Layton)...................	100
Acétone...	600
Alcool à 98°..	350
Éther...	100

Manipulation. — Placer la poudre d'œuf dans le flacon, y ajouter 260 grammes d'acétone, agiter, laisser deux heures en contact. Essorer sur un entonnoir en porcelaine perforé, reprendre la poudre par 100 grammes d'acétone, essorer ; faire encore deux traitements semblables avec chaque fois 100 grammes d'acétone, sécher la poudre à l'air.

Traiter la poudre par 100 centimètres cubes d'alcool froid, laisser trois heures en contact, essorer, reprendre le résidu par 75 centimètres cubes d'alcool ; faire encore deux extractions semblables ; évaporer l'alcool dans le vide.

Le résidu est malaxé avec 50 centimètres cubes d'acétone. La partie insoluble, qui est le mélange de céphaline et de lécithine vraie connu sous le nom de lécithine, est étalée sur une plaque de verre et séchée dans le vide sur l'acide sulfurique. Le rendement est de 10 à 11 grammes environ.

La séparation de la lécithine et de la céphaline est beaucoup trop difficile pour pouvoir être envisagée comme une épreuve de travaux pratiques.

Alcoolyse de la lécithine. — On sature d'acide chlorhydrique gazeux à la température de 0° une solution de 25 grammes de lécithine dans 50 grammes d'alcool méthylique, puis on chauffe le mélange pendant une heure au bain-marie vers 50° jusqu'à ce que l'acide chlorhydrique en excès ait disparu. Le liquide se sépare en deux couches : la supérieure contient les éthers des

acides gras formant la lécithine, l'inférieure renferme l'acide glycérophosphorique et le chlorhydrate de choline. On décante soigneusement la couche surnageante, on la lave avec un peu d'eau que l'on joint à la solution aqueuse acide et on extrait cette dernière avec de l'éther qui lui enlève les dernières traces de corps gras. L'extrait éthéré est mélangé aux éthers séparés antérieurement et séché sur du sulfate de soude, puis sur du carbonate de soude sec. Enfin, on évapore l'éther et on distille le résidu dans le vide.

Le thermomètre monte rapidement à 200°, la pression étant de 18 millimètres ; la température se fixe entre 200° et 203° pendant un certain temps et 9 grammes d'un liquide clair, cristallisant en partie vers 12°, passent entre ces limites. Puis la température monte à 210° et on recueille encore 7gr,50 de liquide entre 207° et 210°. Enfin, 1gr,5 distillent, sans point fixe, de 210° à 230° et 1gr,50 de résidu restent dans le ballon. Le total des éthers s'élève donc à 18 grammes.

Les eaux acides contenant l'acide glycérophosphorique et le chlorhydrate de choline sont évaporées à basse température, dans le vide, pour chasser la majeure partie de l'acide chlorhydrique.

Le résidu est repris par 250 grammes d'eau et 10 grammes de noir animal. La solution filtrée, presque incolore, est additionnée de carbonate de chaux tant qu'il s'en dissout, puis de lait de chaux jusqu'à réaction très légèrement alcaline ; enfin de quelques gouttes d'acide chlorhydrique étendu, pour revenir à une très légère acidité à la phtaléine. On évapore la liqueur filtrée à une température ne dépassant pas 55°. Le résidu est repris par de l'alcool absolu qui dissout le chlorhydrate de choline et le chlorure de calcium et laisse le glycérophosphate de chaux sans en prendre une trace. Ce dernier sel pèse, après dessiccation, 6 grammes. La solution alcoolique est évaporée, le résidu est repris par l'eau et, à la solution aqueuse, on ajoute du carbonate de soude en quantité juste nécessaire pour précipiter la chaux. On filtre, on évapore et on reprend le résidu par de l'alcool absolu qui ne dissout que le chlorhydrate de choline et le chlorhydrate d'aminoéthanol et les abandonne, par évaporation, sous forme d'une masse cristalline légèrement colorée en jaune pesant 3gr,50.

PRÉPARATION DE L'ACIDE NUCLÉIQUE EN PARTANT DE LA LEVURE DE BIÈRE

Produits :

100 grammes de levure fraîche.
140 grammes d'eau.
16 grammes de lessive de soude à 36°.

Manipulation. — Laisser une heure en contact à 14°.

Ajouter 10 grammes d'acide acétique à 80° pour neutraliser, laisser déposer un jour, décanter une partie du liquide, filtrer ou centrifuger le reste.

On a 240 grammes de liquide, le verser dans

{ 250 grammes d'alcool,
{ 2 grammes HCl,

essorer le précipité. Poids : 6gr,50 humide.

Reprendre par :

10 grammes d'eau.
5 grammes de soude.

Centrifuger, laver.

La liqueur claire est traitée par 0gr,80 de permanganate et chauffée à 75°. Filtrer, précipiter par 66 grammes d'alcool à 90°. On obtient 1gr,110 de nucléinate de soude et, dans les meilleurs cas, 2gr,50.

PRÉPARATION DE L'ACIDE NUCLÉIQUE EN PARTANT DU THYMUS DE VEAU (Neumann).

1 kilogramme de thymus de veau très frais est rapidement chauffé avec de l'eau acidulée d'acide acétique. Arrêter l'ébullition quand le thymus est devenu assez dur. Le couper en petits morceaux avec une machine à hacher la viande. Chauffer au bain-marie avec 2 litres d'eau, 100 centimètres cubes de soude à 33 p. 100 et 200 grammes d'acétate de soude. Après une demi-heure, on a l'acide gélatineux α ; pour avoir l'acide β chauffer une heure et demie.

Neutraliser la soude (pour 100 centimètres cubes NaOH, 150 centimètres cubes d'acide acétique à 50 p. 100), laisser déposer, filtrer, évaporer au bain-marie à un demi-litre et verser dans un demi-litre d'alcool à 96°. Essorer le précipité, le dissoudre dans 250 centimètres cubes d'eau. Chauffer pour condenser les particules en suspension qui troublent le liquide, filtrer.

Pour avoir l'acide, on ajoute 2 centimètres cubes d'HCl à 100 centimètres cubes d'alcool, et on précipite la solution du sel de soude par trois fois son volume de cet alcool chlorhydrique. Essorer. Sécher avec de l'alcool et de l'éther.

1 kilogramme de ris de veau donne 30 à 35 grammes d'acide.

ALCALOIDES

DOSAGE DE LA NICOTINE DANS LE TABAC

[Extrait des *Travaux pratiques de chimie biologique* (Bertrand).]

Le principe consiste à extraire l'alcaloïde par ébullition du tabac avec de l'eau acidulée, à précipiter l'alcaloïde brut à l'état de silicotungstate, à distiller ce sel avec de la magnésie et à titrer alcalimétriquement la nicotine (G. Bertrand et Javillier).

On prend 12 grammes de tabac; on les introduit dans un ballon avec vingt-cinq fois leur poids d'acide chlorhydrique à $0^{gr},5$ p. 100 (soit 300 centimètres cubes de solution). On porte à l'ébullition, que l'on maintient modérée, pendant une demi-heure, en ayant soin de condenser les vapeurs à l'aide d'un réfrigérant ascendant. En opérant dans un ballon d'un demi-litre, on peut se contenter d'un grand tube comme réfrigérant.

On refroidit sous un courant d'eau, on filtre à travers un tampon de coton et on prélève 250 centimètres cubes de liquide que l'on précipite par l'acide silicotungstique ou le silicotungstate de potassium en solution à 10 p. 100. Le précipité, très dense, est rassemblé par filtration ou mieux par centrifugation, délayé dans l'eau légèrement acidulée par l'acide chlorhydrique et contenant quelques gouttes de réactif, puis filtré et centrifugé à nouveau.

Le silicotungstate de nicotine ainsi lavé est introduit dans un petit ballon à long col tubulé. On ajoute 3 grammes de magnésie calcinée délayée dans peu d'eau et l'on distille, en faisant passer dans le mélange un courant de vapeur. Il faut veiller à ce que le mélange en réaction ne se dilue pas par condensation d'eau; au contraire, il faut le concentrer progressivement en chauffant directement le ballon, tout en maintenant le courant de vapeur, et l'amener, à la fin, à ne plus occuper que quelques centimètres cubes.

Une centaine de centimètres cubes d'eau suffisent largement à entraîner 100 à 200 milligrammes d'alcaloïde. Celui-ci est alors

dosé volumétriquement. On emploie de l'acide sulfurique titré dont 1 centimètre cube correspond à 10 milligrammes de nicotine (3^{gr},024 par litre). Comme indicateur, on se sert d'alizarine sulfoconjuguée qui vire du rouge pourpre au jaune dès que l'alcaloïde est neutralisé. Les résultats obtenus correspondent à 10 grammes de tabac.

PRÉPARATION DE L'ATROPINE

Prendre 500 grammes de racine de belladone fraîche. Ecraser ces racines pour les réduire en pulpe aussi fine que possible et y ajouter 20 grammes de carbonate de soude sec. Bien triturer la masse, l'introduire dans un flacon et l'agiter pendant cinq minutes avec 300 centimètres cubes d'un mélange de 100 centimètres cubes de chloroforme et 400 centimètres cubes d'éther. Décanter le liquide, l'agiter avec 50 centimètres cubes d'HCl à 10 p. 100, et après avoir lavé la couche éthérée, la remettre sur la racine.

Faire trois extractions successives. Réunir les liqueurs acides, les décolorer avec 3 grammes de noir animal, filtrer, évaporer dans le vide à 20° environ. Ajouter de l'ammoniaque en très léger excès et extraire au chloroforme.

Le chloroforme évaporé laisse 1,30 à 1,60 de résidu huileux qui cristallise après un certain temps, surtout si on l'amorce. Si la cristallisation n'a pas lieu, reprendre le résidu par 5 à 7 centimètres cubes d'alcool à 90° chaud, ajouter une pincée de noir animal, filtrer chaud dans 30 centimètres cubes d'eau froide. Précipité huileux qui ne tarde pas à cristalliser.

EXEMPLE D'OXYDATION DANS LA SÉRIE DES ALCALOIDES. OXYDATION DU SULFATE DE QUININE

(Oxydation d'une chaîne éthylénique $-CH = CH^2$ en $-CO^2H$.)

D'après Bucher et Rudolf (*Monatshefte f. Chemie*, t. 14, 1893, p. 598), il suffirait de fournir quatre atomes d'oxygène et la réaction pourrait être représentée par l'équation :

$$R-CH = CH^2 = RCOOH + HCOOH$$

En réalité, d'après différents essais, on a constaté qu'en fournissant cinq O les rendements sont meilleurs ; la réaction doit donc être la suivante :

$$RCH = CH^2 = RCOOH + CO^2 + H^2O$$

Prendre :

Sulfate de quinine + $8H^2O$	= 89/2 = 44 gr. 50.	
Pour 5 oxygènes	= 52 gr. MnO^4K	(en solution à 5 p. 100)
SO^4H^2	= 16 gr.	(— à 10 p. 100)

On mélange l'acide et le sulfate ; celui-ci ne se dissout pas entièrement.

On ajoute peu à peu MnO^4K en ayant soin de maintenir la température aux environs de 0° (en tout cas elle ne doit jamais dépasser 10°).

La décoloration est instantanée. Quand toute la solution de permanganate a été introduite, on laisse reposer quelques heures, puis on essore. Dans la liqueur filtrée il n'y a que la quinine inattaquée. Sur le filtre il reste MnO^2 et la quiténine.

On épuise ensuite le précipité à trois reprises différentes par l'eau bouillante ; on filtre immédiatement ; l'acide se dépose par refroidissement.

On peut reprendre une dernière fois MnO^2 par de la soude étendue, filtrer, puis aciduler exactement.

On peut aussi traiter tout de suite MnO^2 par de la soude étendue (la liqueur filtrée contient le sel de soude de la quiténine), on rend la liqueur acide au rouge congo, puis on neutralise par NH^3, on en ajoute même un léger excès. Le produit ne tarde pas à cristalliser en petits prismse incolores qui se collent facilement contre les parois du verre.

PRÉPARATION DU CHLORHYDRATE DE DIACÉTYL-MORPHINE

Produits :

	Grammes.
Morphine	3,5
Anhydride acétique	7

Manipulation. — Chauffer au bain-marie à 85° pendant six heures. Distiller dans le vide l'acide acétique et l'anhydride acétique en excès.

Reprendre le résidu solide par 17 grammes d'eau. Décolorer avec du noir animal et précipiter par l'ammoniaque.

Diacétylmorphine brute .... 4 grammes.

Faire recristalliser dans cinq parties d'alcool absolu. On obtient $3^{gr},500$ de produit pur fondant à 169-170°.

Chlorhydrate.

Dissoudre la diacétylmorphine ($3^{gr},530$) dans cinq parties d'acétone bouillante. Filtrer et ajouter la quantité titrée d'acide chlorhydrique éthéré. Le chlorhydrate cristallise. Le laver à l'acétone.

Poids : $5^{gr},260$.

PRÉPARATION DE LA DIGITALINE (Codex 1880).

Produits :

	Grammes.
Digitale	500
Eau	500
Acétate neutre de plomb	125

Dissoudre d'abord l'acétate dans l'eau, puis malaxer avec la digitale. Laisser une nuit. Recouvrir avec assez d'alcool à 50° pour faire 2 litres. Abandonner un jour. Mettre le mélange dans une allonge. Extraire par déplacement en trois fois. Quantité totale de liquide : 4 litres.

Ajouter 20 grammes de bicarbonate de soude. Evaporer à 1 200 centimètres cubes ; ajouter de l'eau pour faire 2 litres, abandonner deux jours.

Siphoner la liqueur claire, essorer ensuite le précipité (c'est long, il vaut mieux centrifuger si l'on peut).

Le précipité est délayé dans 500 grammes d'alcool à 80°. Faire bouillir. Laisser reposer une nuit, faire bouillir de nouveau. Ajouter 5 grammes d'acétate neutre de plomb, 10 grammes de noir. Faire bouillir une troisième fois ; filtrer. Laver l'insoluble à l'alcool. Liqueur très colorée en marron verdâtre.

Evaporer l'alcool. Avant la fin, ajouter 28 grammes de charbon de bois pulvérisé. Le charbon refroidi est délayé dans un peu d'eau. Essorer, laver, sécher. Extraire avec du chloroforme pendant une journée (au Soxhlet). Evaporer le chloroforme.

Traitement des résidus chloroformiques. — Dissoudre ces résidus dans 50 grammes d'alcool à 90°. Ajouter $0^{gr},50$ d'acétate de plomb. Faire bouillir avec $0^{gr},50$ noir animal pendant tion dix minutes. Refroidir, filtrer, évaporer à sec. Reprendre par 5 grammes d'alcool, ajouter $2^{gr},5$ d'éther, $7^{gr},5$ d'eau, amorcer avec une trace de digitaline.

Peu à peu, la digitaline se précipite avec, au début, un peu d'huile. Essorer le lendemain, laver à l'éther (l'huile passe à travers le filtre) puis à l'eau. Poids : $0^{gr},28$.

Les eaux mères éthéroaquoalcooliques occupent 50 centimètres cubes. Le lendemain, léger dépôt de digitaline sur les parois. Au fond, un peu de glu. Essorer le lendemain : $0^{gr},09$.

Au total $0^{gr},37$, soit $0^{gr},74$ par kilogramme.

Dissoudre dans vingt parties de chloroforme (insoluble 0,08).

Reprendre les résidus par 3 grammes d'alcool, précipiter par un mélange d'éther et d'eau. Poids : $0^{gr},21$.

Traitement de la digitaline brute obtenue par la première précipitation à l'alcool-éther.

Dissoudre le produit pulvérisé dans vingt parties de chloroforme (notable proportion d'insoluble). Filtrer; évaporer à sec dans le vide.

Dissoudre le résidu dans vingt parties d'alcool à 90° chaud. Traiter au noir. Filtrer, laver. Evaporer à 10 centimètres cubes, ajouter son volume d'éther, puis son volume d'eau. Laisser plusieurs heures. La digitaline se dépose en partie. Ajouter encore de l'eau et de l'éther, peu à peu, pour faire un total de quarante parties (la couche d'eau et la couche éthérée étant à peu près à parties égales).

Après deux jours, essorer, laver à l'éther et à l'eau, sécher.

Reprendre par vingt parties de chloroforme. Filtrer l'insoluble ; évaporer. Reprendre par :

10 parties d'alcool.
5 — d'éther.
10 — d'eau.

Il se fait un mélange homogène et non pas deux couches. Laisser précipiter pendant deux jours.

PRÉPARATION DU CHLORHYDRATE DE BÉTAÏNE OU ACIDOL

Acide chloracétique.
Chloracétate d'éthyle.
Triméthylamine.
Chlorhydrate de bétaïne.

Acide chloracétique.

Produits :

	Grammes.
Soufre	35
Acide acétique	150

Appareils. — Un ballon de 500 centimètres cubes muni d'un bouchon de caoutchouc à trois trous traversé par : 1° un tube de verre conduisant le chlore ; 2° un tube de sûreté de 0m,60 plongeant dans le liquide ; 3° un réfrigérant suivi d'un tube pour conduire les vapeurs dans un lait de chaux.

Un appareil producteur de chlore.

Manipulation. — Dans le ballon, on mélange l'acide acétique et le soufre ; on chauffe le ballon avec une petite flamme de façon à ne pas dépasser 100° et on fait passer le chlore. Le ballon doit être exposé à la lumière du soleil ou à celle d'une lampe à incandescence d'au moins cinquante bougies. On interrompt le courant de chlore quand une goutte de liquide introduite dans un tube à essai se solidifie par refroidissement. La durée de l'opération varie entre six heures à deux jours, suivant l'éclairage. Distiller ; recueillir ce qui passe entre 150° et 195°. Laisser cristalliser à la glacière et essorer rapidement. Redistiller le liquide filtré en serrant les points d'ébullition entre 170° et 180°, puis entre 180° et 190°.

L'acide chloracétique distille à 186°.

Rendement : 80 grammes à 125 grammes.

CHLORACÉTATE D'ÉTHYLE

Produits :

	Grammes
Acide chloracétique	150
Alcool absolu	100
Acide sulfurique	15

Appareils. — Un ballon de 500 centimètres cubes et un réfrigérant.

Manipulation. — Mélanger dans le ballon l'acide chloracétique et l'alcool. Ajouter peu à peu l'acide sulfurique. Chauffer le mélange à reflux au bain-marie pendant trois heures. Après refroidissement, ajouter 450 centimètres cubes d'eau. Décanter. Laver avec 200 centimètres cubes d'eau. Sécher sur du chlorure de calcium. Distiller.

P. E. : 144° à 144°,5.

Rendement : 140 grammes.

TRIMÉTHYLAMINE

1° Chlorhydrate.

Produits :

	Grammes.
Chlorhydrate d'ammoniaque	100
Trioxyméthylène	265

Appareil. — Un ballon de 500 centimètres cubes muni d'un réfrigérant à reflux.

Manipulation. — Mélanger les deux produits. Introduire le mélange dans le ballon et chauffer d'abord au bain-marie, puis au bain d'huile, en élevant progressivement la température jusqu'à 130°. Maintenir cette température pendant deux heures. Le dégagement de CO^2 commence vers 125° et cesse au bout d'un certain temps. Par refroidissement, le contenu du ballon se prend en masse. La réaction est presque quantitative. Pour purifier le chlorhydrate de triméthylamine, on dissout la masse dans la moitié de son poids d'eau chaude. On refroidit par de la glace et on essore rapidement sans laver.

2° Solution benzénique de triméthylamine.

Produits :

	Grammes.
Soude caustique en petits fragments................	200
Chlorhydrate de triméthylamine....................	100
Eau..	100

Appareils. — Un ballon de 1000 centimètres cubes muni d'un tube à brome et d'un réfrigérant à reflux. Au réfrigérant est adapté un tube recourbé débouchant dans un flacon vide. Au flacon vide succède un flacon contenant de la soude caustique en morceaux, puis un autre flacon vide; enfin un flacon de Wolff à trois tubulures contenant 200 centimètres cubes de benzène sec. Par une tubulure arrive le courant de triméthylamine; par la seconde tubulure passe un long tube de sûreté; par la troisième, un tube conduisant dans un flacon contenant un peu de benzène. Les deux flacons contenant du benzène sont refroidis par de l'eau glacée (voir fig. 15).

Manipulation. — Poser le ballon dans une capsule contenant de l'eau bouillante et laisser tomber goutte à goutte sur la soude, par le tube à brome, la solution de chlorhydrate de triméthylamine. Il faut avoir soin d'éviter les absorptions et pour cela le meilleur moyen consiste à introduire le chlorhydrate de triméthylamine avec beaucoup de régularité. La solution benzénique se titre, comme de la soude, par SO^4H^2 normal. 10 centimètres cubes de SO^4H^2 normal correspondent à $0^{gr},59$ de triméthylamine.

Chlorométhylate de diméthylaminoacétate d'éthyle.

Produits :

Solution benzénique de triméthylamine à 20 p. 100 (6 gr. de triméthylamine)....	30 cent. cubes.
Chloroacétate d'éthyle....................	10 grammes.

Manipulation. — Mélanger dans une bouteille de 150 centimètres cubes à fermeture métallique (genre bouteille de bière) la solution refroidie de triméthylamine et le chloroacétate d'éthyle. Fermer rapidement la bouteille. Le mélange s'échauffe et il se forme un précipité blanc. Après quelques heures, le tout s'est pris

en masse. Chauffer le flacon (bien entouré de linge) pendant une heure au bain-marie pour terminer la réaction. Essorer après refroidissement et laver à l'éther. On obtient ainsi le chlorométhylate du diméthylaminoacétate d'éthyle avec des rendements théoriques.

Le chlorométhylate est saponifié par ébullition avec l'acide chlorhydrique à 20 p. 100.

Saponification du chlorométhylate. Chlorhydrate de bétaïne.

Produits :

Chlorométhylate	15 grammes.
Acide chlorhydrique à 20 p. 100	100 cent. cubes.

Manipulation. — Faire bouillir pendant trois heures. Evaporer à sec dans le vide. Reprendre le résidu par de l'alcool bouillant. Par refroidissement il se sépare de beaux cristaux blancs, brillants.

Rendement : 93 p. 100.

Le chlorhydrate de bétaïne, connu sous le nom d'*acidol*, est acide au tournesol et peut être titré comme un acide fort. Il est surtout employé mélangé à de la pepsine ; le mélange peut être mis sous forme de comprimés (acidol-pepsine).

PRÉPARATION DU CINNAMATE DE SOUDE OU HÉTOL

Benzaldéhyde.
Benzylidène acétone.
Acide cinnamique.

Préparation de l'aldéhyde benzoïque (Sommelet).

Le procédé suivi consiste à faire réagir, en solution hydroalcoolique, le chlorure de benzyle sur l'hexaméthylènetétramine. La production d'aldéhyde benzoïque doit être envisagée comme résultant de deux transformations successives : la première correspond à l'union, molécule à molécule, du chlorure de benzyle et de la base conduisant à un sel d'ammonium quaternaire, le chlorobenzylate d'hexaméthylènetétramine :

$$C^6H^5.CH^2Cl + C^6H^{12}N^4 = C^6H^{12}N^3 = N\left\langle\begin{matrix}CH^2C^6H^5\\ Cl\end{matrix}\right.$$

Au cours de la seconde, le sel ainsi produit subit une hydrolyse profonde dont l'effet est de mettre en liberté de la benzylamine et diverses bases dont la molécule contient des restes $CH^2 = N$ ou $CH^2\left\langle\begin{matrix}N =\\ N =\end{matrix}\right.$; ces dernières, dans les conditions de la réaction, exercent sur la benzylamine une action déshydrogénante en la transformant en amine qui, aussitôt formée, se trouve hydrolysée en ammoniaque et aldéhyde benzoïque :

$$\left.\begin{matrix}C^6H^5.CH^2\\ Cl\end{matrix}\right\rangle N = C^6H^{12}N^3 \xrightarrow{+ H^2O} C^6H^5.CH^2NH^2 + CH^2\left\langle\begin{matrix}N =\\ N =\end{matrix}\right. \longrightarrow$$

$$C^6H^5.CH = NH \longrightarrow C^6H^5.CHO + NH^3.$$

Le mode opératoire est le suivant :

Aldéhyde benzoïque (Sommelet).

Produits :

Hexaméthylènetétramine	35 gr. (1/4 mol.)
Chlorure de benzyle	32 grammes.
Alcool à 80°	300 cent. cubes.

Appareil. — Un ballon d'un litre muni d'un réfrigérant à reflux.

Manipulation. — Chauffer quatre heures à l'ébullition sur le bain-marie. Distiller ensuite la majeure partie de l'alcool (le distillat est alcalin). Le résidu de la distillation est formé d'une partie aqueuse que surnage une couche huileuse contenant l'aldéhyde benzoïque. Y ajouter 100 centimètres cubes d'eau environ et extraire à plusieurs reprises à l'éther. Séparer par décantation les liqueurs éthérées, puis, après les avoir réunies, les débarrasser d'une petite quantité de produits basiques par des lavages à l'acide sulfurique au dixième. Après nouvelle séparation, la solution éthérée est privée d'éther par distillation. L'extrait obtenu est agité avec un excès d'une solution concentrée de bisulfite de soude, et après la prise en masse, on laisse en contact pendant quelques heures. La combinaison bisulfitique est ensuite essorée avec soin, puis lavée avec une petite quantité d'alcool.

Libérer l'aldéhyde en décomposant la combinaison bisulfitique par un léger excès de solution de carbonate de sodium ou d'acide sulfurique. Extraire l'aldéhyde avec de l'éther.

P. E. : 178-180°.

Le rendement est voisin de 70 p. 100 du rendement théorique.

On peut aussi, peut-être plus simplement, après la distillation de l'alcool, aciduler franchement par H^2SO^4 à 10 p. 100 le résidu obtenu et entraîner à la vapeur d'eau, épuiser au benzène le distillat, évaporer C^6H^6 et transformer alors l'aldéhyde en combinaison bisulfitique.

Acide cinnamique.

Première méthode.

1° Benzylidène acétone.

Produits :

		Grammes.
A	Benzaldéhyde	15
	Eau	1 350
	Acétone	30
B	NaOH à 10 p. 100	15

Manipulation. — Agiter le mélange A et y ajouter peu à peu la soude B. Laisser quatre jours en contact en agitant souvent.

Extraire à l'éther, le sécher sur $CaCl^2$. Distiller l'éther. Rectifier le résidu de la distillation. On recueille dans le vide ce qui passe jusqu'à 160°. Le résidu est de la dibenzalacétone.

P. E. : 151-153°/25 mm.
P. F. : 41-42° $C^6H^5CH = CH.COH^3$ benzylidinacétone

$$\begin{matrix} C^6H^5CH = CH \\ C^6H^5CH = CH \end{matrix} \Big\rangle CO \text{ dibenzalacétone}$$

P. F. : 112°

2° Oxydation de la benzylidène acétone.

Produits :

	Grammes.
Benzylidène acétone	5
Chlorure de chaux environ à 30 p. 100 de Cl	12
CO^3Na^2	15

Manipulations. — Préparer une solution d'eau de Javel à environ 5 p. 100. Ajouter la benzylidène acétone en chauffant à 80-90°. (Agiter fortement dans un flacon résistant.) Ouvrir de temps en temps pour laisser se dégager CO^2 et le chloroforme. Chauffer de nouveau à 80°. Agiter. Laisser dégager les gaz, etc., jusqu'à dissolution complète. Refroidir et ajouter SO^4H^2 étendu qui précipite l'acide cinnamique. Laver. Recristalliser dans l'eau.

P. F. : 133°.

Rendement : 4 grammes, en comptant ce qu'on peut extraire des eaux mères par l'éther.

Deuxième méthode.

Application de la méthode de Perkin.

Produits :

	Grammes.
Benzaldéhyde rectifiée	25,0
Acétate de soude fondu (1)	12,5
Anhydride acétique	37,5

(1) Pour préparer l'acétate de sodium fondu, on chauffe dans une capsule à feu nu le sel cristallisé. Les cristaux fondent dans leur eau de cristallisation, puis celle-ci s'évapore et laisse une poudre blanche ; on chauffe plus fort jusqu'à ce que la poudre commence à fondre et à ce moment, on remue la masse continuellement. Quand tout est fondu, on coule sur une plaque de faïence ou de lave émaillée. On pulvérise rapidement.

Manipulations. — Chauffer à reflux pendant huit heures à 180°. Verser dans l'eau froide. Distiller à la vapeur d'eau pour chasser la benzaldéhyde et transformer l'anhydride acétique en acide acétique. Traiter le résidu par CO^3Na^2. Décolorer au noir animal. Filtrer chaud et précipiter par HCl.

Rendement : 15 grammes.

Pour préparer l'hétol, on neutralise exactement l'acide cinnamique par NaOH et on évapore à sec.

PRÉPARATION DE L'ALLYLTHIOURÉE. THIOSINAMINE

Iodure d'allyle.
Sulfocyanure d'allyle ou essence de moutarde.
Thiosinamine.

Iodure d'allyle.

Produits :

	Grammes.
Iode	105
Glycérine	420
Phosphore	38

Appareil. — Cornue tubulée de deux litres et demi, munie d'une ampoule à robinet et débouchant dans un ballon à long col refroidi par un courant d'eau.

Manipulations. — Verser la glycérine et le phosphore dans la cornue. Chauffer légèrement en agitant vivement pour répartir le phosphore. Ajouter 15 grammes d'iode et agiter de nouveau. Chauffer à feu nu, avec précaution. Distiller environ 25 grammes de liquide. Le produit distillé est versé dans un flacon contenant l'iode. La solution saturée d'iode est introduite dans la cornue par le tube à brome. Répéter cette opération jusqu'à complet épuisement de l'iode.

Distiller à fond. On recueille deux couches : l'inférieure est l'iodure d'allyle ; la supérieure, l'alcool allylique mélangé d'eau. La couche d'iodure d'allyle brut est lavée avec un peu de NaOH étendu et séchée sur $CaCl^2$.

Rectifier à part les deux couches.

L'iodure d'allyle bout à 101-102°.

Rendement : 91 grammes.

L'alcool allylique sert à préparer le bromure d'allyle qui permet également d'obtenir l'essence de moutarde.

Essence de moutarde.

Produit :

	Grammes.
Iodure d'allyle	16
Sulfocyanure d'ammonium	8
Alcool à 97°	35

Manipulations. — Chauffer une demi-heure à reflux. Étendre de 100 centimètres cubes d'eau. Extraire avec 100 centimètres cubes d'éther. Laver la solution éthérée avec 40 centimètres cubes d'eau. Sécher l'éther sur du sulfate de soude anhydre. Évaporer l'éther. Distiller le résidu ; il passe presque tout entier à 145-150°.

Rendement : 8 grammes.

Thiosinamine.

Produits :

Essence de moutarde	8 grammes.
Ammoniaque (aqueuse concentrée contenant 20 p. 100 d'AzH^3	30 cent. cubes.

Manipulations. — Agiter. Chauffer légèrement jusqu'à dissolution. Évaporer à basse température. Le résidu cristallise, surtout si on a soin de l'amorcer. On fait recristalliser la thiosinamine brute bien desséchée dans un mélange d'éther acétique et de benzène.

P. F. : 78°.

PRÉPARATION DU PARAIODANISOL

Méthode pour fixer I à la place de NH^2 (Sandmeyer) :

Théorie :

$$C^6H^4\langle {}^{OCH^3}_{N=NCl} + KI \longrightarrow C^6H^4\langle {}^{O\,CH^3}_{I} + N^2 + KCl$$

Appareil. — Un bocal épais de 500 centimètres cubes ; une turbine à eau, ou un moteur électrique ou un moteur à gaz ; un agitateur (voir page 246).

Produits :

		Grammes.
A	Paraanisidine	12,0
	Acide chlorhydrique concentré	90,0
	Eau	150,0
	Glace	Q. S.
B	Nitrite de soude	8,5
	Eau	50,0
C	KI	25,0
	H^2O	50,0

Manipulations. — Refroidir le mélange A avec des morceaux de glace, de façon à ce que la température reste à 5°. L'introduire dans le bocal, agiter vivement et laisser tomber goutte à goutte la solution B dans le mélange acide.

La liqueur devient violette, puis jaune, puis brun clair. S'arrêter d'ajouter le nitrite de soude quand une goutte du mélange bleuit le papier ioduré amidonné.

Verser le mélange dans un ballon d'un litre et y ajouter d'un seul coup la solution C. Un précipité se forme, mais il ne se produit aucune réaction. Abandonner trois heures, puis chauffer progressivement au bain-marie. Un dégagement d'azote se produit,

une huile se dépose. Alcaliniser légèrement, refroidir. Essorer les cristaux, les sécher à l'air et les faire recristalliser dans de l'éther de pétrole léger.

Rendement : 20 grammes.

P. F. : 51-52°.

Le paraiodanisol sert à préparer le paraiodoanisol ou *isoforme*.

$$COH^4 \left\langle \begin{matrix} OCH^3 \\ IO^2 \end{matrix} \right.$$

Comme ce dernier est explosif, il n'entre pas dans le cadre de ces manipulations.

ERRATA

Pages 259. — *Supprimer* : iodure d'éthyle.
paranitraniline.
paranitroacétanilide.

— 268. — P. F. de l'acétylaminophénol, *lire* 169° au lieu de 179°.

— 272. — *Lire* : nitrite de soude au lieu de nitrate.

— 277. — — chloracétone au lieu de chloruration.

— 283. — *Ajouter*, 6e ligne à partir du bas de la page : ... calmée.
« Quand le bromure d'éthyle est ajouté, on abandonne la liqueur, pendant trois heures environ. On refroidit le ballon par de la glace et du sel et on laisse tomber, goutte à goutte, sur le réactif magnésien, la solution de chloracétone dans son volume d'éther anhydre. On agite pendant tout le temps de l'addition, en utilisant, si c'est possible l'appareil de la figure 15, p. 246. Décomposer par de la glace... etc. »

— 284. — *Lire* : diméthylamine au lieu de diméthylanhydre.

— 291. — — MnO^4K au lieu de MnO^3K.

— 308. — Au-dessous de « Dérivés du mercure », *lire* : Benzoate de mercure.

— 314. — *Lire* : Lessive de soude à 40 p. 100 : 6 centimètres cubes (au lieu de 5 centimètres cubes).

— 333. — — (voy. fig. 22).
éthyle au lieu d'éthile.

TABLE ALPHABÉTIQUE

(*Cette table ne concerne que les préparations.*)

TABLE ANALYTIQUE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE

LEÇONS

DEUXIÈME PARTIE

TRAVAUX PRATIQUES

1655-20. — Corbeil. Imprimerie Crété.